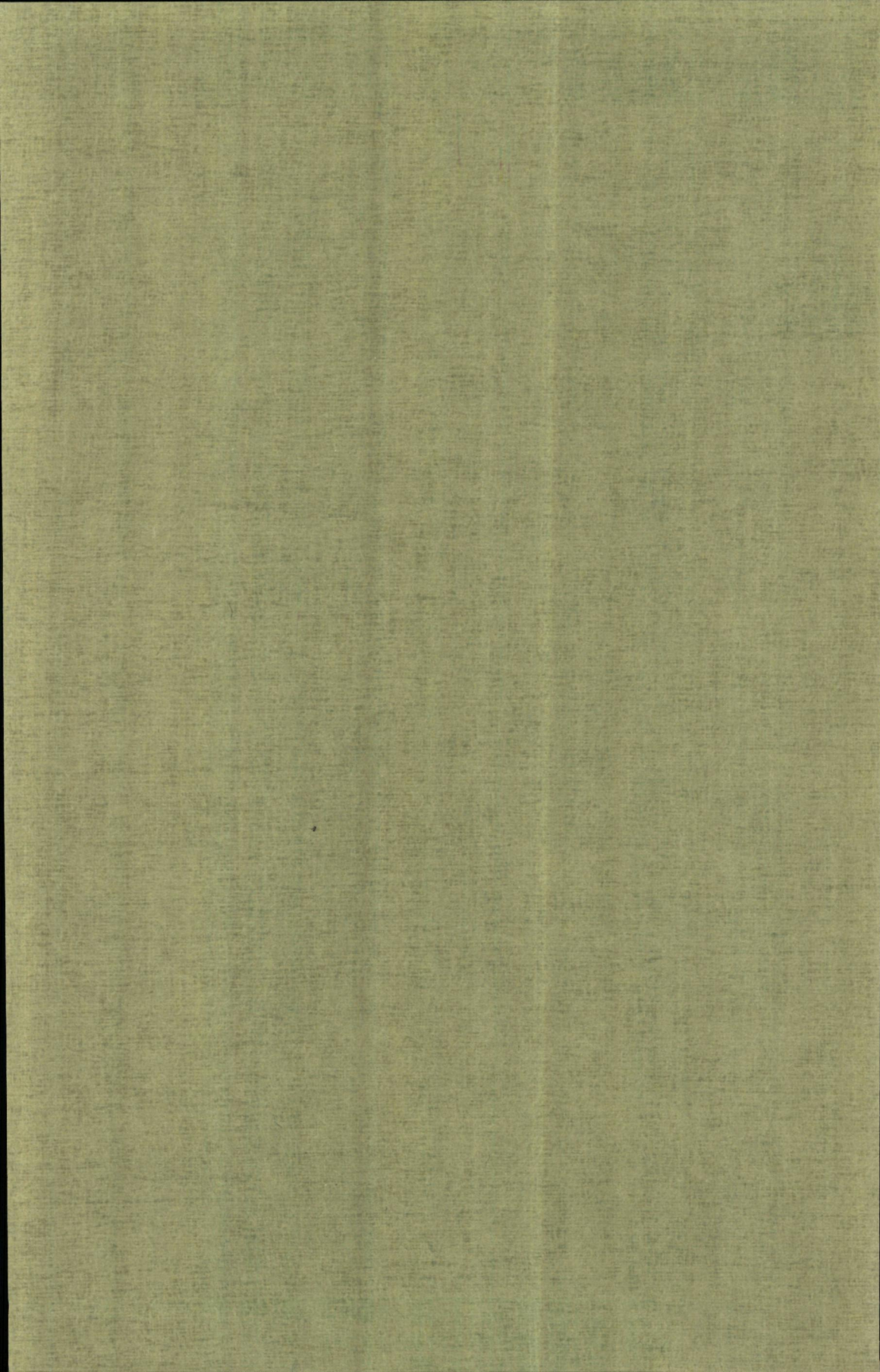


DE CONTINUE POLAROGRAFISCHE
METING VAN DE
ZUURSTOFSPANNING IN GASSEN

H. H. BENEKEN GENAAMD KOLMER



**DE CONTINUE POLAROGRAFISCHE METING VAN DE
ZUURSTOFSPANNING IN GASSEN**

PROMOTOR:
PROF. DR. F. J. A. KREUZER

DE CONTINUE POLAROGRAFISCHE METING VAN DE ZUURSTOFSPANNING IN GASSEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. A. TH. L. M. MERTENS,
HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,
VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAT
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP
7 DECEMBER 1967
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

HERMAN HENDRIK BENEKEN GENAAMD KOLMER
GEBOREN TE 's-GRAVENHAGE

1967

CENTRALE DRUKKERIJ N.V., NIJMEGEN

Aan mijn vrouw en kinderen

Dit proefschrift werd bewerkt in het Physiologisch Laboratorium (hoofd: Prof. dr. F. J. A. Kreuzer) en het Longfunctielaboratorium van de afdeling Anaesthesiologie (hoofd: Prof. dr. J. F. Crul) van de Katholieke Universiteit te Nijmegen.

De vele gasanalyses werden uitgevoerd in het gaslaboratorium van het Physiologisch Laboratorium (hoofd: Mej. B. E. M. Ringnalda). De verzorging van de zuurstofelectrode berustte bij de heer C. W. Lammerts. Ir. W. J. Reichert stond ons steeds met technische adviezen terzijde.

De diereperimenten werden verricht in het Centraal Dierenlaboratorium van de Katholieke Universiteit (hoofd dr. M. J. Dobbelaar) waarbij waardevolle steun werd ondervonden van de heer Th. H. M. Arts en zijn staf van laboranten.

De statistische bewerking van de resultaten geschiedde door de heer M. J. Nijkamp van de mathematisch-statistische afdeling van het Instituut voor Wetenschappelijke Dienstverlening van de Katholieke Universiteit (hoofd: drs. Ph. van Elteren).

De tekeningen werden vervaardigd in de medische tekenkamer (hoofd: Chr. van Huizen) en vervolgens drukklaar gemaakt door de afdeling medische fotografie (hoofd: A. Th. A. I. Reynen).

De heren E. de Graaff, bibliothecaris en A. H. M. Wolf waren zo vriendelijk mij de literatuur in handen te spelen.

Tenslotte dank ik allen die op enigerlei wijze hebben bijgedragen aan het totstandkomen van dit proefschrift.

INHOUD

Hoofdstuk I. De meting van de zuurstofspanning in gassen	
I - 1. Algemene Inleiding	9
I - 2. Principe van de polarografische meting van de zuurstofspanning	11
I - 3. Ontwikkeling van de zuurstofelectrode	12
Hoofdstuk II. Beschrijving en eigenschappen van de in de experimenten gebruikte zuurstofelectrode	
II - 1. Beschrijving	16
II - 2. Eigenschappen	17
Hoofdstuk III. De continue registratie van de zuurstofspanning in de ademhalingslucht	
III - 1. Inleiding	24
III - 2. Nivelleren van temperatuurverschillen vóór het afzuigen	25
III - 3. Nivelleren van temperatuurverschillen ná het afzuigen	26
III - 4. Meting in een afzonderlijk in- en uitademingscircuit	43
III - 5. Bijzondere vorm van afzuigen	47
III - 6. De invloed van de afzuigtechniek op de vorm van expiratiecurven	48
Hoofdstuk IV. Het stabiliseren van de zuurstofspanning in een gesloten ademsysteem	
IV - 1. Inleiding	58
IV - 2. Het stabiliseren van de zuurstofspanning in een gesloten ademsysteem met behulp van de zuurstofelectrode in rust en tijdens arbeid	68
Hoofdstuk V. De bepaling van de zuurstofopname in een gesloten ademsysteem	
V - 1. Inleiding	74

V - 2. De bepaling van de zuurstofopname in een gesloten ademsysteem met behulp van de zuurstofelectrode in rust en tijdens arbeid	84
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Hoofdstuk VI. De vergelijking van de zuurstofopname in een open en gesloten ademsysteem	90
---------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Samenvatting	97
------------------------	----

Zusammenfassung	101
---------------------------	-----

Summary	105
-------------------	-----

Addendum	109
--------------------	-----

Literatuur	111
----------------------	-----

HOOFDSTUK I

DE METING VAN DE ZUURSTOFSPANNING IN GASSEN

I - 1. ALGEMENE INLEIDING

Het gebruik van zuurstof in de diagnostiek en therapie van vele aandoeningen alsmede de toepassing van dit gas bij fysiologische en farmacologische experimenten, maakt een exacte meting van de partiële zuurstofspanning in een gasmengsel noodzakelijk.

Ofschoon de bepaling van de partiële koolzuurspanning in een gasmengsel reeds vele jaren betrekkelijk eenvoudig met fysische technieken kan worden verricht, stuit men toch op grote moeilijkheden indien men in een gasmengsel de partiële zuurstofspanning met fysische methoden wil meten.

Tot deze methoden behoren:

- a. De methodiek welke gebruik maakt van het warmtegeleidingsvermogen van gassen.

Het nadeel van deze methodiek is, dat zij niet specifiek is voor een bepaald gas. Bovendien verloopt de meting vrij traag.

De diaferometer van Noyons (1937) en de gasanalysatoren welke door Visser zijn ontwikkeld (1957), berusten op bovengenoemd principe.

- b. De massaspectrografie.

Bij deze methode wordt het gasmengsel geanalyseerd volgens het moleculairgewicht van de afzonderlijke fracties in het gasmengsel. Deze methode geeft zeer snelle resultaten, is echter kostbaar en vereist een ingewikkelde apparatuur. Indien de moleculairgewichten van twee gassen dicht bij elkaar liggen, kan de massaspectrograaf de concentraties van deze gassen moeilijk meten.

De massaspectrografie is door Fowler en Hugh-Jones in de ademhalingsfysiologie geïntroduceerd (1957). Muysers et al. beschreven in 1960 de toepassing van de massaspectrografie in de longfunctie-diagnostiek.

- c. De methodiek welke gebruik maakt van de paramagnetische eigenschap van zuurstof.

Hiertoe behoort de oxymeter van Pauling (1946). De meting met

deze oxymeter verloopt traag, terwijl de betrouwbaarheid van de meting kleiner is dan bij de massaspectrografie en de polarografie. Een voordeel is de eenvoud van de apparatuur.

- d. De methodiek welke berust op het verschijnsel, dat zuurstof in staat is lichtstralen van een bepaalde golflengte te absorberen. Deze meting kan worden vergeleken met de meting van koolzuur in de URAS.

Door Prugger en Ulmer is een apparatuur beschreven welke gebaseerd is op dit principe. De nauwkeurigheid bedraagt 2-3% van de einduitslag. De ijkcurve is tussen 40 mm Hg en 160 mm Hg niet lineair. Waterdamp vormt een ernstig storende factor bij de meting. De aanwijstijd wordt voor een grote meetkamer opgegeven als zijnde 0.15 seconde, waarbij niet vermeld wordt op hoeveel % van de uitslag deze aanwijstijd betrekking heeft.

- e. De methodiek welke door Weissbart en Ruka in 1961 en door Elliott, Segger en Osborn in 1966 is beschreven.

De door deze auteurs beschreven meetcel van de Westinghouse Corporation, bestaat uit een vast electrolyt (door calcium gestabiliseerd zirconiumoxyde) in de vorm van een buis.

De binnen- en buitenoppervlakte van deze buis zijn bedekt met een poreuze platina film. Deze oppervlakten zijn de elektroden waartussen de electromotorische kracht van de cel ontwikkeld wordt. Bij hoge temperatuur ($>600^{\circ}\text{C}$) verandert de kristalstructuur van de cel, waardoor er een zuurstofionen-stroom in het electrolyt plaats vindt. Naarmate zuurstof het ene oppervlak binnendringt, wordt zuurstof door het andere oppervlak afgegeven, onafhankelijk van de transporttijd van de individuele zuurstofionen door de cel. De electromotorische kracht, welke door de cel geleverd wordt, volgt de formule van Nernst: $E = (RT/nF) \cdot \ln (P_1/P_2)$, waarin P_1 en P_2 de partiële zuurstofspanningen zijn aan de binnen- en buitenoppervlakten van de cel.

De ijkcurve van dit instrument is alineaair. In aanwezigheid van explosieve gasmengsels is het apparaat zeer gevaarlijk. De aanwezigheid van narcosegassen (met name fluothaan) in het gasmengsel doet de electromotorische kracht van het element bij gelijkblijvende zuurstofconcentraties sterk veranderen. De aanwijstijd bedraagt 0.05 seconde voor 10-90% van de volle uitslag.

- f. De polarografie.

Reeds nu mag worden gesteld, dat de polarografische techniek, waarvan het principe later zal worden beschreven, aantrekkelijk is, omdat zij specifiek is en weinig kostbaar. Er is geen ingewikkelde

apparatuur voor nodig. De meting kan snel en betrouwbaar worden verricht.

Dit proefschrift houdt zich bezig met de polarografische meting van de zuurstofspanning in gassen. Na een korte beschrijving van het principe en de ontwikkeling van de polarografie (hoofdstuk I), wordt eerst de zuurstofelectrode besproken, welke wij in onze experimenten hebben gebruikt (hoofdstuk II).

Vervolgens worden enige toepassingen van deze elektrode in de ademhalingsfysiologie beschreven en aan de hand van experimenten getoetst, waarbij aandacht zal worden geschonken aan de moeilijkheden welke zich voordeden bij het gebruik van de elektrode.

Besproken worden de volgende toepassingen:

- a. De continue registratie van de zuurstofspanning in de ademhalingslucht (hoofdstuk III).
- b. Het stabiliseren van de zuurstofspanning in een gesloten ademstelsel (hoofdstuk IV).
- c. De bepaling van de zuurstofopname in een gesloten ademstelsel (hoofdstuk V).
- d. De vergelijking van de zuurstofopname in een open en gesloten ademstelsel (hoofdstuk VI).

I - 2. PRINCIPE VAN DE POLAROGRAFISCHE METING VAN DE ZUURSTOFSPANNING

Het polarografisch stelsel dat gebruikt wordt om de partiële zuurstofspanning in een gasmengsel te meten, bestaat uit een kathode en anode, welke met elkander zijn verbonden door een electrolytbrug. Tussen de elektroden wordt een spanning aangelegd van 800 mV. Bij deze spanning worden zuurstofmoleculen op de kathode gereduceerd. Dit reductieproces heeft een electronenstroom in de keten tengevolge, waarvan de sterkte evenredig is met het aantal moleculen zuurstof dat per tijdseenheid op de kathode wordt gereduceerd. Daar dit aantal afhankelijk is van de partiële zuurstofspanning in het gasmengsel, kan worden gesteld dat de stroomsterkte, welke een gevolg is van het reductieproces op de kathode, een functie is van de partiële zuurstofspanning in het gasmengsel dat langs de elektrode stroomt. Deze stroomsterkte kan worden versterkt en vervolgens worden geregistreerd.

Voor een algemene inleiding in de polarografie kan worden verwezen naar de publicatie van van Tongeren (1954).

Het is lange tijd een vraag geweest of met de polarografie de zuurstof-

spanning of de zuurstofconcentratie werd gemeten. Uit het onderzoek van Longmuir en Allen (1961) moet worden geconcludeerd dat met de polarografie de zuurstofspanning wordt gemeten.

I - 3. ONTWIKKELING VAN DE ZUURSTOFELECTRODE

In 1897 electrolyseerde Danneel in een waterig milieu opgeloste zuurstof met behulp van twee platina elektroden. Hij vond een lineaire betrekking tussen de stroomsterkte welke door de oplossing ging en de hoeveelheid opgeloste zuurstof, indien hij tussen de platinaelektroden een spanning aanlegde van 0.02 Volt. In wezen ligt hier de oorsprong van de polarografie, ofschoon men gewoon is de historie van de polarografie te laten beginnen in 1922 met een publicatie van J. Heyrovsky uit de Charles Universiteit te Praag, waarin hij zijn in 1920 gedane ontdekking met de druppelende kwik-electrode beschreef. In latere jaren is een reeks van publicaties over de polarografie met de druppelende kwik-electrode van zijn hand verschenen.

In 1925 werd door Heyrovsky voor het eerst het woord polarograph gebruikt, hetwelk hij omschreef als een instrument voor automatische registratie van stroom-spanningscurven. Prat introduceerde in 1926 de polarografische methodiek in de biologie. Toch duurde het nog tot 1933 voordat Vitèk een publicatie het licht deed zien waarin de reacties, welke zich aan de elektroden bij de polarografie van zuurstof afspelen, werden geanalyseerd. De wiskundige formulering van de polarografie danken wij in eerste instantie aan Ilkovic (1934).

Bovengenoemde en andere auteurs hebben zich voornamelijk bezig gehouden met de algemene problematiek van de polarografie en slechts zijdelings met de polarografische bepaling van de zuurstofspanning in een biologisch milieu. Integendeel, aanvankelijk was de in chemische oplossingen opgeloste zuurstof een ernstig storend element bij de polarografische analyse van de chemische oplossing, zodat de zuurstof eerst uit de te analyseren oplossing werd verwijderd, alvorens het polarografische onderzoek kon beginnen.

Het spreekt vanzelf, dat bij de polarografische meting van de zuurstofspanning in een biologisch milieu aanvankelijk gebruik werd gemaakt van de door Heyrovsky beschreven druppelende kwik-electrode. De resultaten welke met deze elektrode werden behaald, zijn neergelegd in verschillende publicaties, (Petring en Daniels, Baumberger, Berggren, Beecher, Heemstra, Wiesinger, Bartels, Tsao en Sloan).

De druppelende kwik-electrode had enige nadelen:

In een vast biologisch milieu was de elektrode onbruikbaar, terwijl

de variërende grootte van de kwikdruppel resulteerde in een variërend diffusieoppervlak en, mitsdien, in variërende stroomsterkten waardoor een stabiele aflezing van de zuurstofspanning werd bemoeilijkt.

Men ging derhalve op zoek naar vaste electroden. Kolthoff en Laitinen beschreven in 1940 een vaste platina microelectrode. In 1942 publiceerden Kolthoff en Lingane een analyse van de platinaelectrode. Het is de verdienste geweest van Davies en Brink in 1942 een vaste electrode te hebben geconstrueerd, waarmee in weefsels de zuurstofspanning kon worden gemeten.

Ofschoon met de vaste electrode in vaste biologische milieu's kon worden gemeten, werd men nu geconfronteerd met de vergiftiging van de electrode, waaronder men verstaat de verandering van de polarografische stroomsterkte als gevolg van een verandering van het electrodeoppervlak door contact met bepaalde milieu's. Om deze vergiftiging tegen te gaan heeft men electroden geconstrueerd, welke tijdens de meting van de zuurstofspanning gescheiden waren door een tussenstof van het milieu, waarin de zuurstofspanning moest worden gemeten.

Morgan en Nahas brachten in 1950 een platinaelectrode waarover een siliconfilm was aangebracht. Clark beschreef in 1953 een electrode, bestaande uit een platina draad, ingesmolten in glas, waarvan de tip overtrokken was met cellophaan; als anode fungeerde hierbij een calomel-electrode. Drenckhahn (1951, 1956) overtrok zijn platina electrode met collodium.

Een grote stap voorwaarts betekende de constructie van een electrode door Clark in 1956; deze electrode bestond uit een platina kathode en een zilveren anode, samengevat in één cel, waarbij de tip van de electrode overtrokken was door een polyäthyleen membraan. Aan deze werkwijze heeft men de naam Clark-principe gegeven.

Het probleem van de vergiftiging van de electrode was hiermede vrijwel opgelost, maar andere moeilijkheden kondigden zich aan.

Een van deze moeilijkheden was het zuurstofverbruik van de electrode tijdens de meting. Hierdoor ontstaat er in vloeistoffen een zuurstofarm milieu om de electrode, waardoor de stroomsterkte tijdens de meting afneemt. Men heeft getracht aan deze moeilijkheid het hoofd te bieden door ófwel het milieu te schudden ten opzichte van de electrode, ófwel de electrode in het milieu te laten schudden. Kreuzer toonde aan, dat het schudden van de electrode met een bepaalde kritische amplitude en frequentie moest geschieden om stabiele aflezingen te verkrijgen. (Kreuzer, Watson en Ball, 1958; Kreuzer, 1958).

De verarming aan zuurstof in het milieu om de electrode kan ook worden tegengegaan door de constructie van electroden welke weinig

zuurstof verbruiken. Hiertoe heeft men zeer kleine elektroden vervaardigd of grote elektroden overtrokken door dikke membranen. Ook heeft men getracht goede resultaten te verkrijgen door intermitterende metingen van zeer korte duur, waardoor ook het zuurstofverbruik uit het milieu verkleind wordt.

Door toepassing van deze technieken was het mogelijk geworden om in vitro de zuurstofspanning in bloed te meten. Een probleem vormde echter de continue meting van de zuurstofspanning in het bloed in vivo, i.c. intravasculair.

Kreuzer en Nessler construeerden in 1958 een katheter-electrode, welke bestond uit een platina kathode en een zilveren anode welke samengevat waren in één cel. De tip van de electrode was overtrokken door een zeer dunne teflon membraan. De afmetingen van de electrode-tip waren zeer klein: lengte 1 cm, doorsnede 2 mm. Een meer gedetailleerde beschrijving van deze katheter-electrode volgde in 1960 door Kreuzer, Harris en Nessler.

Door deze katheter-electrode intravasculair in te voeren was het mogelijk de zuurstofspanning in het bloed continu te vervolgen. Hiertoe moest het bloed echter een bepaalde stroomsnelheid hebben: onder deze stroomsnelheid werd de uitslag van de galvanometer niet alleen bepaald door de zuurstofspanning van het bloed, maar ook door de stroomsnelheid van het bloed. Schuler heeft deze „flow-afhankelijkheid” van de electrode in zijn dissertatie diepgaand besproken (1966).

Door toepassing van dikke teflon membranen kan de „flow-afhankelijkheid” worden verminderd. Dit gaat echter ten koste van de aanwijstijd, welke langer wordt bij de toepassing van dikke membranen. Men zal derhalve ten aanzien van de „flow-afhankelijkheid” en de aanwijstijd met een compromis genoeg moeten nemen.

De aanwijstijd van de katheter-electrode van Kreuzer was in gassen zeer kort: 1 seconde voor 95% van de uitslag van 0-100% zuurstof. Door deze korte aanwijstijd werd het mogelijk het verloop van de zuurstofspanning in de ademhalingslucht continu te vervolgen, aanvankelijk bij honden (Kreuzer, Rogeness en Bornstein, 1960; Egli en Kreuzer, 1962; Egli, 1965; Honda en Kreuzer, 1966), later ook bij de mens (Kreuzer en Beneken Kolmer, 1965; Beneken Kolmer en Kreuzer, 1967).

De katheter-electrode heeft zeer veel navolging gevonden o.a. door Johansen en Krog (1959) evenals Kunze (1963). Ook in dit proefschrift wordt de katheter-electrode gebruikt. Deze electrode zal nu eerst worden besproken.

SAMENVATTING VAN HOOFDSTUK I

In dit hoofdstuk werden eerst enige physische methoden om de zuurstofspanning in gassen te meten, in het kort besproken. Omdat de polarografische methode enige specifieke aantrekkelijkheden heeft, werd deze methode gekozen om gebruikt te worden bij enige, met name genoemde, toepassingen. Na een uiteenzetting over het principe van de polarografische meting, werd een verhandeling gegeven over de ontwikkeling van de zuurstofelectrode, speciaal de katheter-electrode.

HOOFDSTUK II

BESCHRIJVING EN EIGENSCHAPPEN VAN DE IN DE EXPERIMENTEN GEBRUIKTE ZUURSTOFELECTRODE

II - 1. BESCHRIJVING

De zuurstofelectrode welke in de later te bespreken experimenten werd gebruikt, is in principe een door Kreuzer gemodificeerde Clark-electrode.

Figuur 1 toont de bouw van de electrode.

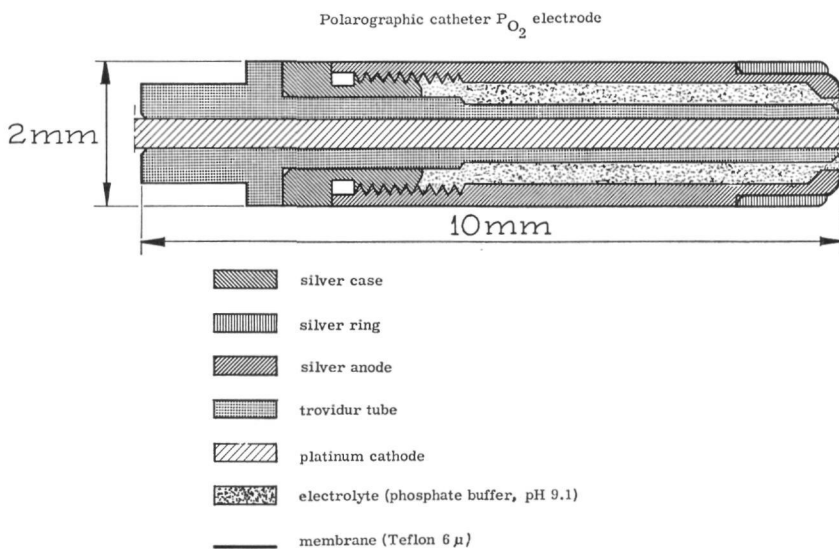


Fig. 1. Diagram of catheter P_{O_2} electrode.

De kathode bestaat uit een platinadraad, welke eindigt in een tip met een oppervlak van ongeveer 0.07 mm^2 . Deze kathode wordt, behalve aan de tip, omgeven door een trovidur buisje (trovidur is een plastic soort). De tip van de kathode en de anode zijn geleidend verbonden door een electrolyt (phosphaat-buffer, $\text{pH} = 9.1$). Als anode fungeert een zilveren hulsje, dat het geheel van kathode, trovidur buisje en electrolyt omgeeft. De tip van de electrode is overtrokken door een 6μ dikke teflon membraan, welke membraan door een zilveren ringetje ter plaatse wordt gehouden.

Bij de bouw van deze electrode deden zich grote moeilijkheden voor. De voornaamste problemen waren:

1. De zeer kleine afmetingen van de verschillende onderdelen.
De membraan is zó dun, dat deze tussen de vingers nauwelijks gevoeld kan worden. Er moest dan ook een speciaal apparaat ontwikkeld worden om de membraan over de tip van de electrode aan te brengen.
2. Een goede afdichting van de electrode te verkrijgen, waardoor weglekken van electrolyt werd voorkomen.
3. Een solide verbinding te maken tussen kathode resp. anode en de afleidende draad naar de versterker.
4. Het nauwkeurig polijsten van de tip van de electrode. Iedere oneffenheid op het platina-oppervlak leidt tot een verlenging van de aanwijstijd.
5. Het zoeken van de juiste membraan. Hiervoor gebruiken wij thans teflon, dat de volgende eigenschappen bezit:
Het is een tetra-fluor-aethyleen plastic dat zeer resistent is tegen zuren. Boven 300° C wordt het vernietigd. Het kan droog gesteriliseerd worden. Teflon is zeer permeabel voor zuurstof; het is hydrophoob en heeft een slechts geringe adhaesie tot de weefselproteïnen.
Het door ons gebruikte fabrikaat is: Teflon Dilectrix, TFE, type c.
6. De sterilisatie van de electrode. Ofschoon alle onderdelen van de electrode afzonderlijk goed zijn te steriliseren, is het niet mogelijk de electrode in toto op een erkende wijze te steriliseren. Afgewacht moet worden of sterilisatie met radio-actieve stoffen mogelijk is. Wel is het mogelijk de electrode steriel op te bouwen, nadat de onderdelen afzonderlijk gesteriliseerd zijn.

II - 2. EIGENSCHAPPEN

Ijking

De output van de electrode staat bij een bepaalde temperatuur in een lineair verband met de zuurstofspanning van het milieu, waarin de electrode is geplaatst. De ijkcurve, welke verband legt tussen de uitslag van de galvanometer en de zuurstofspanning van het milieu, is derhalve bij een constante temperatuur recht en verloopt door de oorsprong.

Fig. 2 toont een ijkcurve.

Hoewel de ijkcurven van verschillende elektroden onderling in hellingshoek kunnen variëren, is toch de ijkcurve van eenzelfde electrode vrij

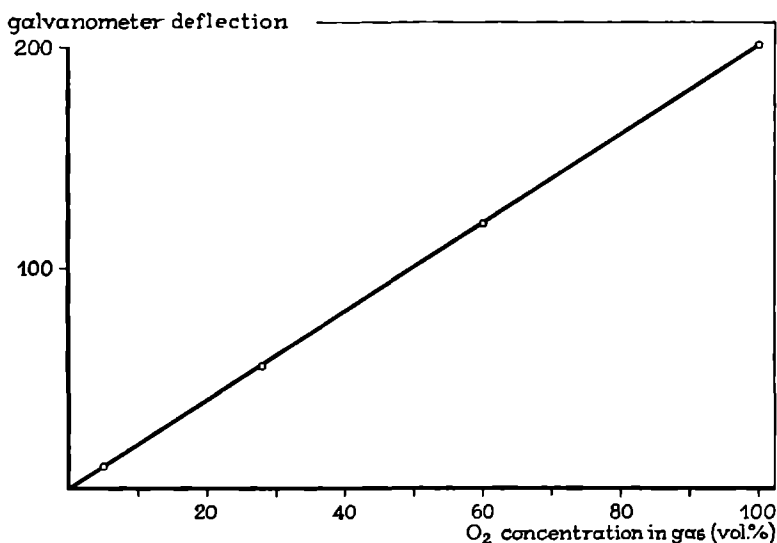


Fig. 2. Calibration curve of catheter PO_2 electrode.

constant: bij herhaalde ijking van de electrode gedurende een dag kan men een afwijking van de ijkcurve vinden van 1% of minder. Het is dan ook voldoende om de electrode twee maal per dag te ijken. Wij gebruikten 34 dagen achtereen eenzelfde electrode. De afwijking van de ijkcurve verkregen op de 1e en 34e dag bedroeg nog geen 2%.

De metingen van de zuurstofspanning zijn binnen 1% reproduceerbaar over de gehele scala van zuurstofspanningen, d.i. ongeveer 1 mm Hg bij het ademen van kamerlucht.

De stroomsterkte, welke door de electrode wordt afgegeven, bedraagt voor deze electrode ongeveer 4 μA in 100% zuurstof bij 37° C.

Flow-afhankelijkheid

Iedere zuurstofelectrode verbruikt zuurstof. Hierdoor ontstaat er tijdens de meting van de zuurstofspanning in vloeistoffen een verarming aan zuurstof om de electrode, waardoor de uitslag van de galvanometer tijdens de meting afneemt, tenzij het milieu om de electrode steeds ververst wordt. Men kan ook zeggen, dat een minimum verversing van milieu om de electrode noodzakelijk is om een stabiele aflezing te verkrijgen.

Inderdaad is de zuurstofelectrode in vloeistoffen „flow-afhankelijk”, d.w.z. beneden een critische stroomsnelheid van de vloeistof treedt er een verarming aan zuurstof om de electrode op, waardoor de meting van de juiste zuurstofspanning van het milieu bemoeilijkt wordt.

In gasen echter is de diffusie van moleculen zó snel, dat een eventuele verarming aan zuurstof om de electrode onmiddellijk door snel diffunderende zuurstofmoleculen wordt opgeheven.

Aan de hand van de volgende experimenten werd de „flow-afhankelijkheid” van de electrode in gasen onderzocht:

De zuurstofelectrode werd in een gasslang gestoken, waardoor een gasstroom ging met verschillende stroomsnelheden. Deze stroomsnelheden werden gemeten met de pneumotachograaf van Fleisch in liter/seconde. Bij iedere gemeten stroomsnelheid werd de uitslag van de galvanometer van de zuurstofelectrode genoteerd. De samenstelling van het gasmengsel (28.63% zuurstof in stikstof), alsmede de temperatuur waarbij gemeten werd (22° C), waren in dit experiment constant.

Fig. 3 toont de resultaten. In de grafiek van fig. 3 is uitgezet de uitslag van de galvanometer van de zuurstofelectrode tegen de stroomsnelheden welke met de pneumotachograaf werden gemeten. Tevens zijn op de horizontale as de lineaire stroomsnelheden aangegeven, welke bij de gebruikte diameter van de slang overeen kwamen met de stroomsnelheden van de pneumotachograaf.

Men ziet de uitslag van de galvanometer van de zuurstofelectrode niet veranderen wanneer de stroomsnelheid van het gas variëert van 1/4 L/sec tot 3 L/sec. Wat gebeurt er echter met de uitslag van de

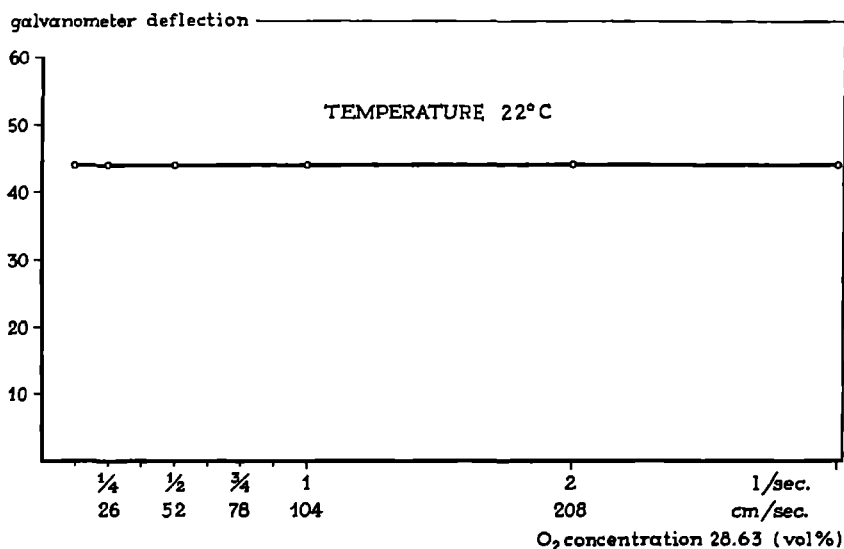


Fig. 3. Demonstration that catheter P_{O_2} electrode output is independent of gas flow.

galvanometer wanneer de stroomsnelheid kleiner wordt dan $1/4$ L/sec? Om deze vraag te kunnen beantwoorden werden twee experimenten verricht:

1. De electrode werd gestoken in een lange slang, welke verbonden was met een Rota-flowmeter. Deze flowmeter was middels een reduceerventiel gemonteerd op een gascylinder, welke een zeker percentage zuurstof bevatte.
De flow uit de gascylinder werd nu gevarieerd tussen 0 en 3 liter per minuut. Tegelijk werd de uitslag van de galvanometer genoteerd.
Hierbij bleek, dat de uitslag van de galvanometer van de zuurstof-electrode niet veranderde, indien de stroomsnelheid van het gas tussen genoemde waarden varieerde. Men mag derhalve concluderen, dat de output van de electrode onafhankelijk is van de stroomsnelheid van de gasstroom welke langs de electrode stroomt.
2. De electrode werd gestoken in een slang waardoor een spirometer in een bepaalde tijd leegstroomde. Hierbij konden lineaire stroomsnelheden worden gemeten tot 1 cm/sec. Ook bij deze zeer lage stroomsnelheden werd geen verandering in de uitslag van de galvanometer van de zuurstofelectrode gevonden.

Aanwezigheid van andere gassen

Om na te gaan of de aanwezigheid van andere gassen de meting van de zuurstofspanning zou storen, werd het volgende experiment verricht:

De electrode werd geplaatst in een gasstroom welke bestond uit 99.2% stikstof en 0.8% koolzuur. Hierbij werd de galvanometer-uitslag van de versterker van de electrode genoteerd. Vervolgens werd de stikstof geleid door een trilene verdamper, waarin trilene als vloeistof aanwezig was. In dit stikstof-trilene gasmengsel werd de zuurstofelectrode gestoken en de uitslag van de galvanometer wederom genoteerd.

Gevonden werd, dat de uitslag van de galvanometer in stikstof en in een stikstof-trilene gasmengsel gelijk was. Hetzelfde geldt voor aether, fluothaan en lachgas in stikstof. Ook de aanwezigheid van koolzuur in het te analyseren systeem werkt niet verstorend op de meting van de zuurstofspanning.

Hieruit moet worden geconcludeerd dat trilene, aether, fluothaan en lachgas bij de aangelegde voorspanning van de electrode niet gereduceerd worden en als zodanig de meting van de zuurstofspanning niet kunnen beïnvloeden. Hetzelfde geldt voor koolzuur.

Aanwijstijd

De aanwijstijd voor 95% van de volle uitslag van 0 tot 100% zuurstof en omgekeerd, bedraagt thans 0.2-0.3 seconde.

Bij de toepassing van een membraan van 3 μ dikte, werd een aanwijstijd bereikt van 0.1 seconde over hetzelfde traject.

Fig. 4 toont een registratie van de aanwijstijd.

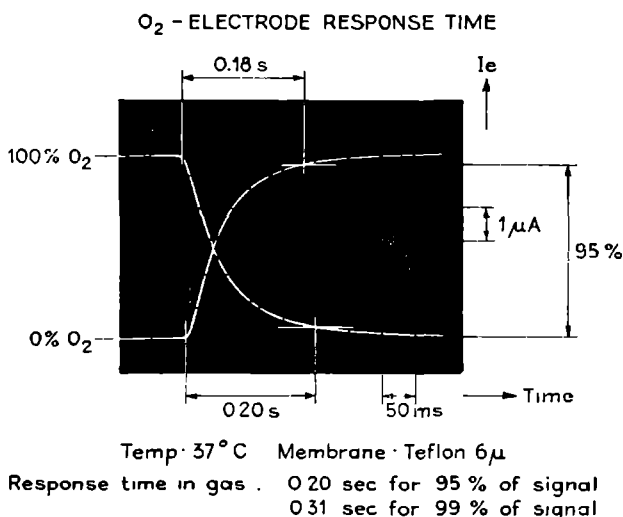


Fig. 4. Measurement of response time of catheter PO₂ electrode.

Invloed van de temperatuur

De output van de electrode wordt bij een bepaalde zuurstofspanning mede bepaald door de temperatuur van de electrode: naarmate de temperatuur van de electrode hoger is, zal bij een bepaalde zuurstofspanning de output van de electrode groter zijn. Als belangrijkste verklaring voor dit verschijnsel dient de toegenomen diffusie van zuurstofmoleculen door de teflonmembraan op de kathode bij hogere temperatuur.

Fig. 5 toont 2 ijkcurven verkregen bij verschillende temperaturen.

Fig. 5 laat zien, dat de ijkcurve bij hogere temperatuur lineair blijft en ook door de oorsprong blijft verlopen. De uitslag van de galvanometer is bij hogere temperatuur groter dan bij lagere temperatuur.

Fig. 6 toont de betrekking tussen de uitslag van de galvanometer en

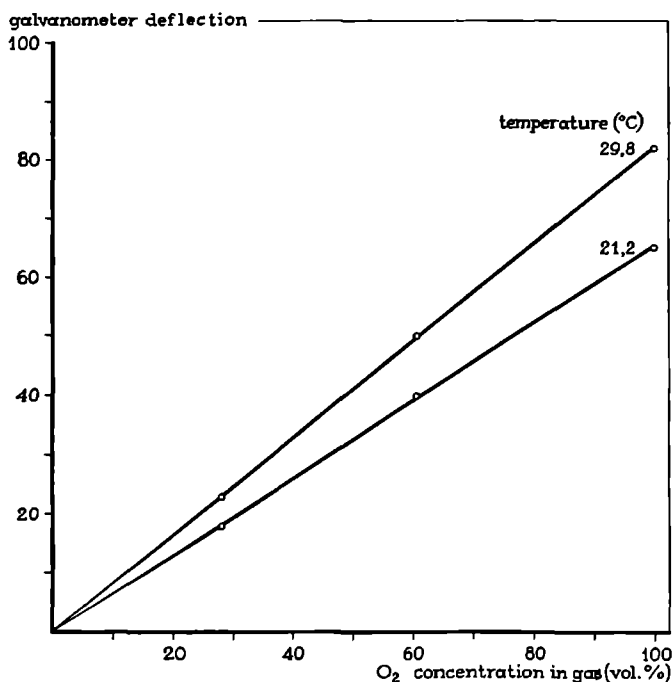


Fig. 5. Calibration curves of catheter P_{O_2} electrode at different temperatures.

de temperatuur van het langsstromende gas bij een gegeven zuurstofconcentratie. Blijkens deze grafiek is deze betrekking niet lineair hetgeen in overeenstemming is met formule 39 in het proefschrift van Schuler: bij hoge temperatuur is de afwijking van de galvanometer bij een gegeven temperatuurverschil groter dan bij lage temperatuur.

Indien men nu met behulp van een ijkcurve, welke bij een bepaalde temperatuur is verkregen, de galvanometeruitslag vervangt door de

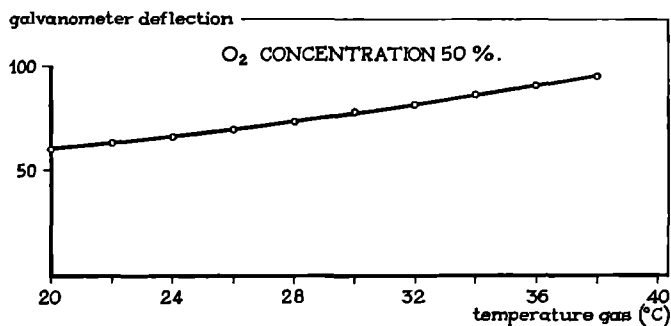


Fig. 6. Temperature coefficient of catheter P_{O_2} electrode output.

overeenkomstige zuurstofspanning, dan ontstaat een curve, welke afgebeeld is in fig. 7.

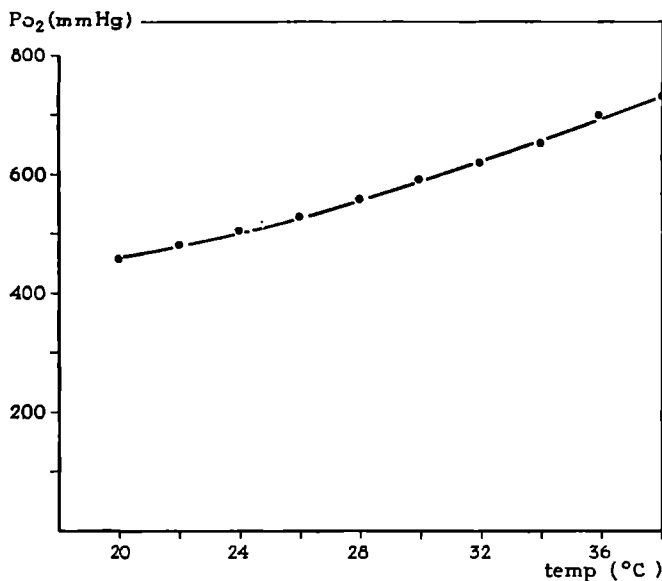


Fig. 7. Dependency of measured PO_2 on temperature in a gas mixture with constant oxygen concentration at constant barometric pressure.

Uit de grafiek van fig. 7 blijkt, dat de temperatuur-afhankelijkheid van deze electrode tussen 20°C en 26°C 13 mm Hg per graad Celsius bedraagt: tussen 32°C en 38°C is de temperatuur-afhankelijkheid 19 mm Hg per graad Celsius. Met inachtneming van de uitgangswaarden betekent dit, dat de temperatuurscoëfficiënt tussen 20°C en 26°C 2.9% bedraagt en tussen 32°C en 38°C 3.1%, waarbij onder temperatuurscoëfficiënt wordt verstaan het getal, dat aangeeft met welk percentage de zuurstofspanning (of in gassen: de zuurstofconcentratie bij gelijkblijvende barometerstand) schijnbaar per graad Celsius verandert.

SAMENVATTING VAN HOOFDSTUK II

In dit hoofdstuk werd een beschrijving gegeven van de door ons gebruikte katheter-electrode: een door Kreuzer gemodificeerde Clark-electrode. De eigenschappen van deze electrode werden uitvoerig besproken, in het bijzonder de temperatuur-afhankelijkheid van de output van de electrode. De ijkcurve van de electrode is lineair, de aanwijstijd bedraagt 0.2-0.3 seconde voor 95% van de volle uitslag van 0% tot 100% zuurstof.

HOOFDSTUK III

DE CONTINUE REGISTRATIE VAN DE ZUURSTOF- SPANNING IN DE ADEMHALINGSLUCHT

III - 1. INLEIDING

In het vorige hoofdstuk hebben wij gezien, dat de output van de electrode bij een bepaalde zuurstofspanning mede afhankelijk is van de temperatuur. Deze eigenschap levert grote moeilijkheden op bij de registratie van het verloop van de zuurstofspanning in de ademhalingslucht tijdens de respiratie, daar de temperatuur van de inspiratielucht gewoonlijk lager is dan de temperatuur van de expiratielucht. Het is dus niet mogelijk om het zuurstofspanningsverloop tijdens de ademhaling te vervolgen door bijvoorbeeld de electrode voor de mond te houden.

Om nu toch betrouwbaar te kunnen meten, kan men twee wegen bewandelen:

1. Men voert de electrode in in de trachea. Kreuzer et al. volgden deze procedure bij honden (1960). Zij toonden aan dat bij normale rustige ademhaling bij kamertemperatuur geen temperatuurschommelingen van betekenis tussen de inspiratie en expiratie in de trachea bestaan. Deze techniek kan echter alleen in narcose worden toegepast en kan in ieder geval niet policlinisch gebruikt worden. Een ander nadeel is, dat slijm en vocht zich op de electrode kunnen afzetten of dat de electrode in het slijmvlies van de trachea terecht komt, zodat geen goede metingen meer mogelijk zijn. Tenslotte staat men voor het probleem, dat de ijking van de electrode onder dezelfde omstandigheden moet worden doorgevoerd.
2. Men meet extra-tracheaal door middel van continue afzuiging van ademhalingslucht tijdens de respiratie, waarbij bepaalde voorzieningen moeten worden getroffen om ongewenste temperatuurs-effecten op de electrode uit te schakelen. Hierbij zou het het eenvoudigste lijken om in de tip van de electrode een NTC-weerstand in te bouwen (NTC = negative temperature coëfficiënt). Een blik op de electrode laat echter onmiddellijk de

technische moeilijkheid van deze inbouw zien. Vooralsnog is het ons niet gelukt deze voorziening in de electrode in te brengen. Tenslotte moet worden opgemerkt, dat de aanwijstijd van de NTC-weerstand gelijk moet zijn aan die van de electrode om effectief het temperatuur-effect van de electrode te kunnen corrigeren.

Men moet derhalve andere maatregelen nemen om ongewenste temperatuur-effecten uit te schakelen. Hiertoe staan drie mogelijkheden open:

1. Nivelleren van temperatuurverschillen vóór het afzuigen.
2. Nivelleren van temperatuurverschillen ná het afzuigen.
3. Meting in een afzonderlijk in- en uitademingscircuit.

III - 2. NIVELLEREN VAN TEMPERATUURVERSCHILLEN VOOR HET AFZUIGEN

Het nivelleren van temperatuurverschillen in de in- en uitademingslucht vóór het afzuigen, houdt in, dat de temperatuur van de inademingslucht gelijk gemaakt wordt aan de temperatuur van de uitademingslucht. In de ademhalingslucht, welke continu wordt afgezogen en geanalyseerd, zijn dan geen temperatuurverschillen meer aanwezig.

Bij deze methode doet zich allereerst de moeilijkheid voor dat men nooit nauwkeurig is geïnformeerd over de temperatuur van de uitademingslucht; het is juist deze temperatuur waarop de temperatuur van de inademingslucht moet worden afgesteld.

Vervolgens ontmoet men het probleem van de verwarming van de inademingslucht. Indien de inademingslucht wordt opgewarmd door een verwarmde pneumotachograaf, dan dient men te bedenken, dat de temperatuur van het gas, dat de pneumotachograaf verlaat, niet alleen bepaald wordt door de temperatuur van de pneumotachograaf zelf, maar ook door de stroomsnelheid van het gas door de pneumotachograaf. Wisselingen in stroomsnelheid van het gas door de pneumotachograaf, welke tijdens de respiratie zullen optreden, zullen derhalve resulteren in een schommeling van de temperatuur van de inademingslucht.

Het vóórverwarmen van de inspiratielucht in een spirometer is mogelijk, doch het voorradige volume hiervan is beperkt. Bovendien is een gescheiden in- en uitademingscircuit noodzakelijk daar de uitademingslucht niet in de spirometer mag terugkeren.

Proefnemingen leerden ons, dat de inademingslucht, welke de spirometer bij een bepaalde temperatuur verliet, snel afkoelde, zodat de

registratie van de zuurstofspanning tijdens de respiratie toch weer temperatuurseffecten liet zien, omdat de temperatuur van de inademingslucht niet gelijk was aan de temperatuur van de uitademingslucht.

Het vóórverwarmen van de inademingslucht blijkt dus een omslachtige methodiek te zijn, waaraan vele moeilijkheden kleven. Tenslotte is het inademen van lucht met een temperatuur van 37° C onaangenaam voor de proefpersoon.

III - 3. NIVELLEREN VAN TEMPERATUURVERSCHILLEN NA HET AFZUIGEN

Bij het nivelleren van temperatuurverschillen ná het afzuigen brengt men de temperatuur van de in- en uitademingslucht, nadat deze is afgezogen, op eenzelfde, van te voren vastgestelde, temperatuur.

Indien de temperatuur van de inademingslucht gelijk is aan de omgevingstemperatuur, is het meest eenvoudige ook de temperatuur van de uitademingslucht te laten dalen tot de omgevingstemperatuur. Dit kan geschieden door tijdens de ademhaling continu ademhalingslucht uit de mond af te zuigen en vervolgens deze ademhalingslucht door een zodanig lange buis te laten stromen, dat temperatuurschommelingen tijdens de in- en uitademing door uitwisseling met de omgeving genivelleerd worden. Men plaatst de zuurstofelectrode daar, waar geen temperatuurschommelingen meer te meten zijn.

Een nadeel van deze methode is, dat de afstand van mond tot electrode groot kan zijn, waardoor de curve een vervorming kan ondergaan door aërodynamische processen (zie later). Hier staat echter tegenover, dat het in de praktijk meestal slechts gaat om een onderlinge vergelijking van curven, welke met een bepaald systeem zijn verkregen, waardoor technische onvolmaaktheden in de afzonderlijke curven tegen elkaar kunnen wegvallen. Een ander nadeel van deze methode is, dat een meting van de temperatuur ter plaatse van de electrode altijd noodzakelijk blijft in verband met mogelijk optredende temperatuurschommelingen. Wij kozen daarom als meettemperatuur niet de temperatuur van de omgeving, maar een gefixeerde hogere temperatuur.

Om deze methode op bruikbaarheid te toetsen, werd het volgende experiment verricht:

Bij 8 gezonde, normale proefpersonen werd ademhalingslucht continu uit de mond afgezogen (1200 ml/min) en vervolgens geleid door een plastic slang van 3 mm doorsnede en ongeveer 35 cm lengte naar een koolzuuranalysator, type URAS.

De zuurstofelectrode werd geplaatst enige cm achter de uitgang van de analysator. De temperatuur achter de gasanalysator bleek na voldoende opwarmingstijd 32°C te zijn.

Metingen ter plaatse van de electrode lieten geen temperatuurschommelingen tijdens de respiratie meer zien. Schommelingen in waterdampspanning tijdens de in- en uitademing werden voor het grootste gedeelte opgevangen door de afzuigslang: bij afkoeling van de expiratielucht tot 32°C is er condensatie van waterdamp; dit condenswater verdampt weer bij opwarming van de inspiratielucht tot 32°C .

Gedurende de registratie van het verloop van de zuurstofspanning in de ademhalingslucht, werd bij een aantal ademhalingen, eind-expiratoir, 1-2 ml expiratiegas in de spuit afgezogen, totdat een monster van 20 ml gas was verkregen. Dit monster werd volgens Scholander geanalyseerd. Van de ademhalingen waarvan eind-expiratoir een gasmonster was genomen, werd nu op de geregistreeerde curve de eind-expiratoire zuurstofspanning berekend. Vervolgens werd het gemiddelde genomen van deze eind-expiratoire zuurstofspanningen. De gemiddelde eind-expiratoire zuurstofspanning werd, met in acht neming van de barometerstand, omgerekend tot een eind-expiratoire zuurstofconcentratie. Deze zuurstofconcentratie werd vergeleken met de zuurstofconcentratie, zoals deze werd gevonden met de Scholander analyse.

Fig. 8 en tabel I tonen de resultaten van deze experimenten.

Fig. 8 toont de registratie van het verloop van de zuurstofspanning tijdens de respiratie in de ademhalingslucht, waarbij de electrode geplaatst is aan de uitgang van de koolzuuranalysator.

Tabel I geeft de vergelijking tussen de eind-expiratoire zuurstofconcentraties gemeten met de zuurstofelectrode en de Scholander-analyse.



Fig 8 Normal respiratory curve for O_2 obtained with the catheter PO_2 electrode located near the exit of the URAS infrared analyzer.

TABEL I

Subject	End-tidal oxygen concentration in %		Difference in end-tidal oxygen in %
	Electrode	Scholander	Electrode versus Scholander
1	15.20	15.04	+ 0.16
2	16.85	17.05	— 0.20
3	16.00	16.08	— 0.08
4	14.40	14.75	— 0.35
5	16.50	16.46	+ 0.04
6	15.40	15.59	— 0.19
7	16.50	16.42	+ 0.08
8	15.80	16.40	— 0.60
Means	15.83	15.97	— 0.14
S.D.	0.81	0.78	0.25
			t = — 1.61
			0.1 < P < 0.2

Table I. Comparison of oxygen concentration values obtained with catheter PO_2 electrode and Scholander determination. Electrode located near the exit of the URAS infrared gas analyzer.

In tabel I blijkt met de t-toets van Student voor paren, geen statistisch significant verschil te bestaan tussen beide reeksen waarnemingen. Er is derhalve niet aangetoond, dat de zuurstofspanning, welke met de electrode eind-expiratoir wordt gemeten, systematisch afwijkt van de langs chemische weg bepaalde zuurstofspanning.

Met de boven beschreven methode bleek het mogelijk te zijn zowel het koolzuurspanningsverloop als het zuurstofspanningsverloop tijdens de respiratie tegelijk te registreren. Fig. 9 toont hiervan een voorbeeld.

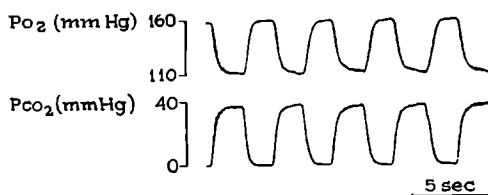


Fig. 9. Normal respiratory curves for O_2 (upper tracing) and CO_2 (lower tracing), simultaneously recorded. The PO_2 electrode is near the exit of the URAS infrared analyzer. Expiration is downwards for O_2 and upwards for CO_2 .

In fig. 9 is een gering tijdfaseverschil te zien tussen beide curven, hetgeen moet worden toegeschreven aan de gevolgde methodiek: de zuurstof-electrode is achter de koolzuuranalysator geplaatst.

Bovenstaande registraties betreffen alle een rustige, regelmatige ademhaling. Fig. 10 toont een afbeelding van een opzettelijk onregelmatige ademhaling.

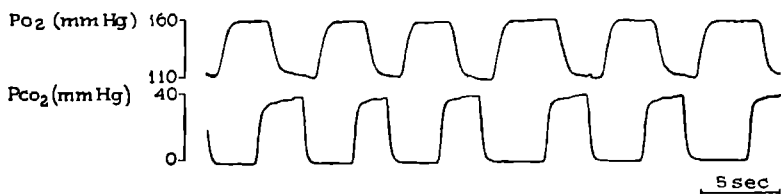


Fig. 10. Deliberately irregular curves for O_2 (upper tracing) and CO_2 (lower tracing) obtained with catheter PO_2 electrode and URAS infrared analyzer. Expiration downwards for O_2 and upwards for CO_2 .

Kreuzer heeft de registratie van het zuurstofspanningsverloop in de ademhalingslucht volgens de beschreven methode vergeleken met de registratie, welke synchroon verkregen werd met de massaspectograaf. Het bleek, dat het alveolaire plateau bij beide methoden identiek was; de sprong echter van inademingslucht naar alveolaire plateau werd door de massaspectograaf sneller gemaakt dank zij de kortere aanwijstijd van dit instrument (0.1 seconde voor 95% van de uitslag).

Bij de boven beschreven methode om het zuurstofspanningsverloop in de ademhalingslucht continu te vervolgen werd de temperatuur van in- en uitademingslucht veranderd en op een andere vastgestelde temperatuur gebracht.

Men kan ook de temperatuur van de inademingslucht, na het afzuigen, brengen op de temperatuur van de uitademingslucht. Met deze methode zullen wij ons thans bezighouden.

Wij gingen uit van het gegeven dat continu ademhalingsgas werd afgezogen en dat in dit afgezogen gas de temperatuur variëerde van ongeveer $20^\circ C$ (tijdens de inademing) tot $37^\circ C$ (tijdens de uitademing).

Bij de eerste experimenten werd dit afgezogen gas door een koperen buis geleid van een doorsnede van 4 mm met een lengte van 50 cm. Deze buis was omwikkeld met een elektrische verwarmingsspiraal. Aan het einde van de buis was een perspex T-stukje gemonteerd, zodat de electrode van opzij in het centrum van de gasstroom gebracht kon worden. Het T-stuk zelf was niet in de verwarmingsspiraal opgenomen.

Fig. 11 verduidelijkt de constructie.

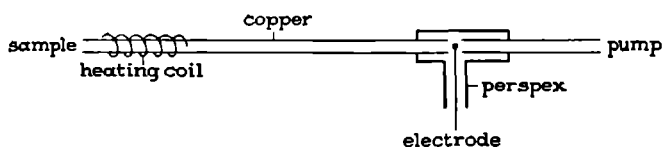


Fig. 11. Prototype of sampling system for obtaining constant temperature at the site of the catheter PO_2 electrode.

Wij hoopten op deze wijze het inspiratiegas in de buis op te warmen en wel zodanig dat ter plaatse van de electrode een constante temperatuur van 37°C zou heersen.

Om een indruk te krijgen van de temperatuursverhoudingen ter plaatse van de electrode, werd op de plaats van de electrode een thermokoppel aangebracht (response time voor 95% uitslag 0.3 seconde).

Vervolgens werd de temperatuur gemeten:

- a. Bij verschillende stroomsnelheden van het gas door de buis bij gelijkblijvende stroomsterkte in de verwarmingsspiraal.
- b. Bij verschillende stroomsterkten door de verwarmingsspiraal bij gelijkblijvende stroomsnelheden van het gas door de buis.

Het instromende gas bij deze proefnemingen bestond steeds uit kamerlucht met een temperatuur van 22°C .

Uit deze experimenten bleek:

- a. Dat het zeer lang duurde voordat de temperatuur ter plaatse van de electrode zich stabiliseerde indien bij een bepaalde stroomsnelheid van het gas de stroomsterkte in de verwarmingsspiraal werd veranderd (soms tot een half uur). Het gelukte wel om bij iedere stroomsnelheid van het gas door de buis, ter plaatse van de electrode een temperatuur van 37°C te verkrijgen mits de stroomsterkte door de verwarmingsspiraal hiertoe werd aangepast.
- b. Dat bij vergroting van de stroomsnelheid van het gas en gelijkblijvende stroomsterkte door de verwarmingsspiraal de temperatuur ter plaatse van de electrode steeg. Bij verkleining van de stroomsnelheid van het gas en gelijkblijvende stroomsterkte door de verwarmingsspiraal daalde de temperatuur ter plaatse van de electrode. Dit verschijnsel lijkt paradoxaal, doch de verklaring ligt in het feit dat het perspex T-stuk niet in de verwarmingsspiraal was opgenomen en perspex warmte slecht geleidt. Bij vergroting van de stroomsnelheid door de verwarmde buis ontstaat een grotere warmteoverdracht

van de buis naar het (koudere) T-stuk, waardoor de temperatuur in het T-stuk kan stijgen. Bij verkleining van de stroomsnelheid geschiedt het omgekeerde.

- c. Dat uitwendige invloeden (kamertemperatuur, tocht, wind etc.) een grote invloed hadden op de temperatuur ter plaatse van de electrode. Dit is begrijpelijk omdat de buis met verwarmingsspiraal een groot uitwisselingsoppervlak had met de omgeving. Isolatie van de buis maakte de zaak nog ingewikkelder daar de temperatuur in de buis vrijwel niet meer te regelen was.

Uit de verklaring genoemd onder b. zou men mogen verwachten, dat, indien het T-stuk tezamen met de koperen buis zou worden opgewarmd, een tegengesteld verband tussen stroomsnelheid van het gas in de buis en de temperatuur ter plaatse van de electrode zou moeten worden gevonden.

Om dit aan te tonen werd de gehele koperen buis inclusief het T-stuk in een waterbad gedompeld waarvan de temperatuur geleidelijk daalde van 40°C tot 28°C . De uiteinden van de buis bleven middels een rubber slangetje boven water. Door het systeem stroomde kamerlucht met een begintemperatuur van 22°C .

Inderdaad bleek nu dat een vergroting van de stroomsnelheid van het gas door de buis bij een gegeven watertemperatuur, de temperatuur ter plaatse van de electrode deed dalen en omgekeerd.

Bovendien bleek dat bij een gasstroomsnelheid van 1 liter per minuut de temperatuur ter plaatse van de electrode steeds 0.2°C lager was dan de temperatuur van het omringende waterbad, wanneer de temperatuur van het waterbad daalde van 40°C tot 28°C .

Indien de koperen buis werd ingekort tot 10 cm was het temperatuursverschil tussen waterbad en plaats van de electrode onder dezelfde omstandigheden 0.5°C . De temperatuur was ter plaatse van de electrode ook zeer stabiel en bleek van buitenaf weinig te beïnvloeden zoals het geval was bij de elektrische verwarmingsspiraal. De temperatuur ter plaatse van de electrode was alleen afhankelijk van de temperatuur van het waterbad en de stroomsnelheid van het gas door de buis. Wij stapten derhalve af van het idee om met behulp van een verwarmingsspiraal om een koperen buis, de temperatuur ter plaatse van de electrode te stabiliseren en namen onze toevlucht tot het volgende systeem:

Geconstrueerd werd een perspex cylinder met een lengte van 15 cm bij een doorsnede van 4 cm. Deze cylinder werd continu doorstroomd met

water afkomstig uit een waterbad dat nauwkeurig op een bepaalde temperatuur werd gehouden met behulp van een thermomix-apparaat.

De perspex cylinder werd geklemd in een statief zodat men, zittend op een stoel, de cylinder op mondhoogte had.

In de lengte-as van de cylinder werd een perspex buisje aangebracht (diameter 4 mm); dit buisje stak aan beide zijden van de cylinder ongeveer 1 cm uit. Een van de uiteinden van het buisje werd verbonden met een membraanpompje. Het andere einde werd voorzien van een 8 cm lang rubber slangetje.

Halverwege het buisje was een lood-rechte zijverbinding naar buiten de cylinder gemaakt. Hierdoor werd de zuurstofelectrode of het thermokoppel in het centrum van de gasflow gestoken.

Een en ander wordt in fig. 12 verduidelijkt.

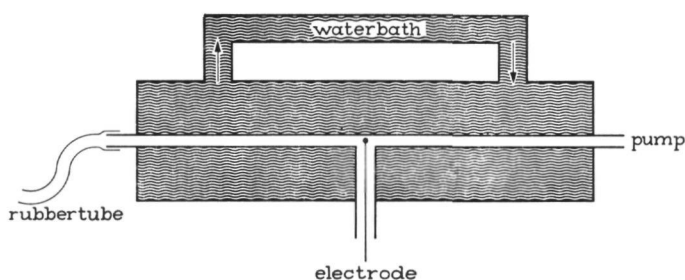


Fig. 12. Scheme of sampling system used in our experiments ("thermostabilisator").

There are no fluctuations in temperature during respiration at the site of the catheter PO_2 electrode at constant suction flow.

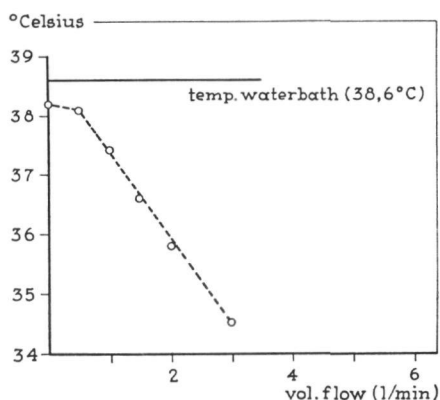


Fig. 13. Dependency of temperature in the sampling system at the site of the electrode on suction flow.

Door deze „thermostabilisator” lieten wij kamerlucht met verschillende snelheden stromen. Het instromende gas had steeds een temperatuur van 22°C . Gemeten werd nu de stroomsnelheid van de doorstromende kamerlucht en de temperatuur ter plaatse van de electrode. De temperatuur van het waterbad was constant.

Fig. 13 toont het verband tussen de diverse grootheden.

Uit fig. 13 blijkt dat bij een vergroting van de stroomsnelheid van het gas, ceteris paribus, de temperatuur ter plaatse van de electrode daalt en omgekeerd. Gegeven de temperatuur van het waterbad heeft dus iedere stroomsnelheid van het gas zijn eigen temperatuur bij de electrode.

Bij een stroomsnelheid van 1 liter per minuut en een waterbadtemperatuur van 38.6°C is de temperatuur ter plaatse van de electrode constant 37.4°C .

Nu wij voldoende waren ingelicht over de eigenschappen van de thermostabilisator, werd vervolgens ademhalingslucht door het rubber slangetje continu uit de mond afgezogen en geleid langs de zuurstof-electrode welke van opzij in de gasstroom was ingestoken. Onmiddellijk werden uitstekende registraties van het zuurstofspanningsverloop tijdens de respiratie verkregen.

Bij de beoordeling van de curve werd speciaal op het volgende gelet:

- a. Is er een duidelijk hellend alveolair plateau?
- b. Komt de uitslag van de galvanometer tijdens de inspiratie steeds tot de zelfde hoogte terug en verloopt de curve tijdens de inspiratie goed horizontaal?

Op beide vragen zal afzonderlijk worden ingegaan.

Alveolaire plateau

Het alveolaire plateau toonde bij gezonde proefpersonen een uitgesproken helling. Deze helling was echter niet glad, doch „geribbeld”, zoals de registratie in fig. 14 laat zien:



Fig. 14. Recording of respiratory P_{O_2} using the “thermostabilisator” method (see text). Expiration downwards. Note the ripples on alveolar plateau.

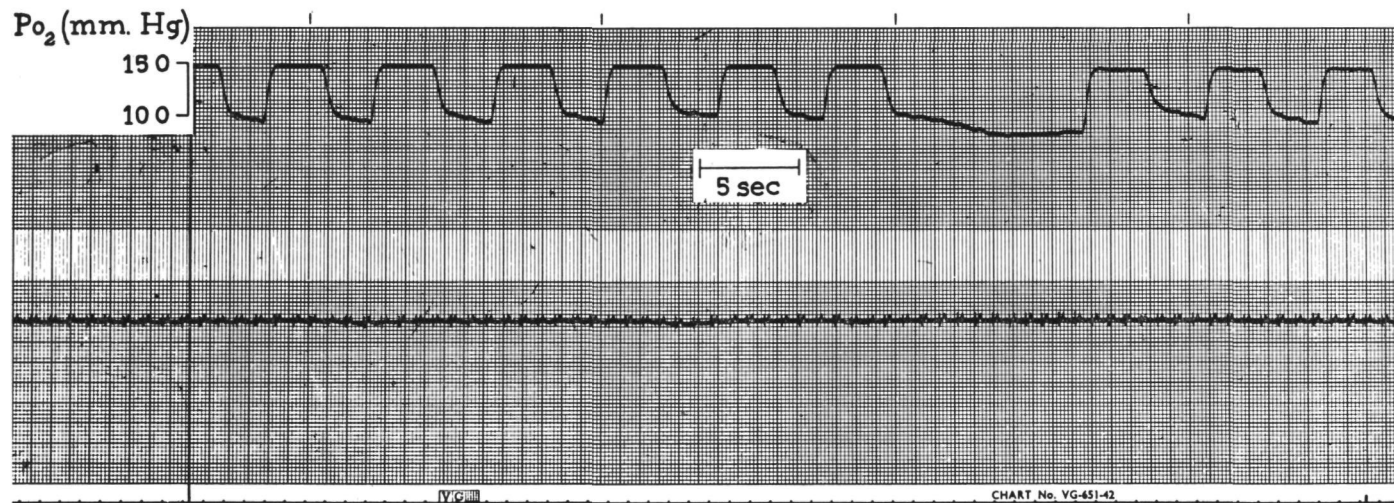


Fig. 15. Simultaneous recording of respiratory P_{O_2} (using the "thermostabilisator" method, see text) and ECG.
Note the synchronism of ripples on alveolar plateau and cardiac rhythm.

Dit „geribbelde” verloop van het alveolaire plateau is ook door andere onderzoekers beschreven. Er zal hierop later worden teruggekomen.

Dat het „geribbelde” verloop van het alveolaire plateau samenhang met de hartactie, kon worden bevestigd door de expiratiecurven synchroon met het electrocardiogram te schrijven. Hierbij bleek iedere „ribbel” overeen te komen met een hartslag, zoals fig. 15 laat zien.

De vraag rees toen of deze hartslagen zich mechanisch op de electrode kenbaar maakten door flow- of drukveranderingen welke tijdens de respiratie onder invloed van de hartactie zouden ontstaan.

Om op deze vraag een antwoord te kunnen geven werden de volgende experimenten verricht:

1. Eerst werd door een proefpersoon door de thermostabilisator geademd waardoor de hartslagen op de curve konden worden geregistreerd.
2. Vervolgens werd in het afzuigslangetje een luer-lock naald gestoken waardoor het oorspronkelijke lumen van de slang 10 maal werd verkleind. Hierdoor zouden drukschommelingen, welke een gevolg zouden zijn van de hartactie en zich voort zouden kunnen planten op de electrode, sterk worden gedempt. Dit bleek niet het geval te zijn: de hartslagen bleven onveranderd zichtbaar.
3. Vervolgens werd het zelfde gasvolume per tijdseenheid afgezogen, maar nu door een slang van 2 meter lengte, diameter 3 mm. Ook nu bleven de hartslagen duidelijk op de curve zichtbaar.
4. Nu werd het volume dat per tijdseenheid werd afgezogen 2 x vergroot terwijl de lange slang wederom vervangen werd door het oorspronkelijk rubber slangetje van 8 cm lengte: hartslagen bleven duidelijk zichtbaar.

Als conclusie mogen wij stellen dat door bovenstaande experimenten enige sterke argumenten geleverd worden om de „ribbels” op het alveolaire plateau op te vatten als een schommeling in de zuurstofspanning welke op een of andere wijze samenhangt met de hartactie en niet als een mechanisch nevenverschijnsel op de electrode.

Zoals reeds eerder werd opgemerkt, hebben ook andere onderzoekers zich met het probleem van de „ribbels” bezig gehouden en wel speciaal met de vraag hoe deze „ribbels” te verklaren zijn.

Fowler en Read (1961, 1963, 1966) hebben met de massaspectograaf expiratiecurven geregistreerd voor koolzuur, zuurstof en argon. Deze curven werden synchroon opgenomen nadat de proefpersoon tevoren een teug van een argon-stikstof-zuurstofmengsel had ingeademd. Hierbij bleek dat alle expiratiecurven „ribbels” vertoonden. De phase echter

van deze ribbels was verschillend; de phase van argon en koolzuur was altijd tegengesteld aan die van zuurstof. Bovendien bleek de daling van de partiële gasspanning van argon altijd samen te vallen met de systole van het hart.

Op grond van deze waarnemingen wordt door genoemde auteurs de volgende verklaring van de „ribbels” gegeven:

Men stelt zich voor dat de long bestaat uit twee homogene compartimenten. Binnen elk compartiment heerst een bepaalde, echter onderling verschillende, ventilatie/perfusie-verhouding, waardoor de samenstelling van het alveolaire gas in de afzonderlijke compartimenten verschillend is: in het compartiment met de hoge ventilatie/perfusie-verhouding heerst een hoge partiële zuurstofspanning en een lage partiële koolzuurspanning, in het compartiment met de lage ventilatie/perfusie-verhouding is de situatie juist omgekeerd.

De partiële argonspanning in de long is niet afhankelijk van de ventilatie/perfusie-verhouding doch van de ventilatie per eenheid long-volume; immers argon wordt in het lichaam slecht opgenomen, zodat de perfusie ook niet als een medebepalende factor van de argonspanning in de long kan optreden.

De ventilatie per eenheid longvolume is in de caudale delen van de longen groter dan in de craniale longgebieden, zodat de partiële argonspanning in de caudale delen groter is dan in de craniale longgebieden. Tevens vormen de caudale longgedeelten de gebieden met een lage ventilatie/perfusie-verhouding terwijl de craniale longgebieden een hoge ventilatie/perfusie-verhouding hebben. Dit wordt bevestigd door de onderzoeken van West (1965).

Fowler en Read stellen nu dat tijdens de systole de gasstroom uit de caudale longgebieden (lage ventilatie/perfusie-verhouding, lage zuurstofspanning, hoge koolzuurspanning, hoge argonspanning) welke om het hart zijn gelegen bij de expiratie even belemmerd wordt, waardoor de zuurstofspanning in de gemengde expiratielucht even stijgt terwijl de koolzuur- en argonspanning even afneemt als gevolg van het feit dat in de gemengde expiratielucht het aandeel, afkomstig uit de craniale longgebieden gaat overheersen. Tijdens de diastole gebeurt dan het omgekeerde.

Deze ontstaanswijze van de „ribbels” is heel plausibel. Consequent doorgeredeneerd moeten de „ribbels” dan ook kleiner worden of verdwijnen als de verschillen in ventilatie/perfusie-verhouding tussen de twee compartimenten kleiner worden of verdwijnen. Dit blijkt inderdaad zo te zijn. Bij liggende proefpersonen kunnen de „ribbels” geheel ver-

dwijnen als gevolg van een nivellering van de ventilatie/perfusie-verhouding. Ook tijdens arbeid, waarbij een dergelijke nivellering optreedt, (West, 1965) verdwijnen de „ribbels”, een ervaring, welke wij ook hebben opgedaan.

Uit de gegeven beschouwing over de „ribbels” volgt dat de amplitude van de „ribbels” evenredig is met het verschil in partiële gasspanningen van een gas tussen de twee longcompartimenten.

De evenredigheidsfactor welke bij deze evenredigheid hoort is, volgens Fowler en Read, afhankelijk van de relatieve gasstroom uit de afzonderlijke compartimenten, de mate van menging in de bovenste luchtwegen en de vermindering van de gasflow uit een der compartimenten tijdens de systole. De evenredigheidsfactor kan derhalve variëren van ademhaling tot ademhaling en van hartslag tot hartslag. Hiermede is wellicht te verklaren waarom het vóórkomen van de „ribbels” nu eens zeer uitgesproken is, dan weer zeer moeilijk te onderkennen is. In dit verband kan men zich wellicht afvragen waarom wij de „ribbels” nooit zagen wanneer de zuurstofspanning werd geregistreerd met de electrode achter de URAS (zie pag. 27). Hierbij moet men bedenken dat bij deze methode van registratie van de zuurstofspanning, de electrode geplaatst was achter de meetkamer van de URAS terwijl de afzuigslang veel langer was. Mogelijk treedt er in de afzuigslang en in de meetkamer van de URAS een zodanige menging op dat de „ribbels” als het ware worden gladgestreken.

Tussen de verschillende auteurs is het een punt van discussie waar men de verschillende longcompartimenten in de long moet localiseren.

Dahlstrom, Murphy en Roos (1954) localiseren de slecht geventileerde longgedeelten (het longcompartiment met een lage ventilatie/perfusie-verhouding) aan de periferie van de longen. Onder invloed van vaatpulsaties zou dan het alveolaire gas met een lage zuurstofspanning intermitterend aan het alveolaire gas met een hoge zuurstofspanning, afkomstig uit het compartiment met een hoge ventilatie/perfusie-verhouding, worden toegevoegd. Bij deze verklaring moet men zich afvragen waarom de perifere longgebieden meer zouden pulseren dan de centrale gedeelten. Bovendien zou men moeten aannemen dat de lage zuurstofspanningen afkomstig uit de perifere longgebieden steeds tegelijkertijd in de centrale luchtweg aankomen, ongeacht de afstand van de periferie tot de centrale luchtweg. Beide veronderstellingen zijn moeilijk te bewijzen.

Langer, Bornstein en Fishman (1960) localiseren de longgebieden met een lage ventilatie/perfusie-verhouding para-hilair: rond de hilus zou de long stugger en minder elastisch zijn, waardoor slechts een kleine ventilatie mogelijk is.

Het lijkt ons echter dat de onderzoeken van Fowler en Read alsmede de onderzoeken van West sterke argumenten aanvoeren om aan te nemen dat de craniale longgebieden een hoge ventilatie/perfusieverhouding hebben, terwijl er in de caudale longgebieden een lage ventilatie/perfusieverhouding heerst.

Samenvattend kan worden gezegd dat de registratie van het verloop van de zuurstofspanning tijdens de respiratie in de ademhalingslucht volgens de „thermostabilisator”-methode, een curve laat zien, waarvan het alveolaire plateau een duidelijke helling vertoont. Op het alveolaire plateau zijn „ribbels” te zien welke niet een gevolg zijn van mechanische invloeden op de electrode, maar veroorzaakt worden door hartslagen welke indirect aanleiding geven tot een stootsgewijze verandering van de zuurstofspanning op het alveolaire plateau.

Vervolgens werd nagegaan of de curve in absolute zin het zuurstofspanningsverloop van de ademhalingscyclus juist weergeeft. Hiertoe werd vergeleken:

- a. de eind-expiratoire zuurstofconcentratie berekend uit de eind-expiratoire zuurstofspanning welke gemeten werd met de zuurstof-electrode,

met
- b. de eind-expiratoire zuurstofconcentratie verkregen uit de Scholander-analyse van een eind-expiratoir gasmonster.

De procedure verliep hierbij als volgt:

Op gebruikelijke wijze werd het verloop van de zuurstofspanning tijdens de respiratie in de ademhalingslucht geregistreerd gedurende ongeveer 15 ademhalingen volgens de „thermostabilisator”-methode. Uit de curve werd de eind-expiratoire zuurstofspanning berekend; hiervoor werd het gemiddelde genomen van 5 achtereenvolgende ademhalingen. De eind-expiratoire zuurstofspanning werd omgerekend tot een eind-expiratoire zuurstofconcentratie. Van de 5 ademhalingen welke gebruikt werden om de gemiddelde eind-expiratoire zuurstofspanning te berekenen, werd door de proefpersoon zelf tijdens het ademen een eind-expiratoir gasmonster genomen, bij iedere ademhaling ongeveer 2-3 ml. Het gasmonster van de 5 ademhalingen tezamen werd onderzocht volgens Scholander.

Tabel II toont de resultaten van 7 experimenten waarbij de eind-expiratoire zuurstofconcentratie berekend met de electrode, wordt vergeleken met de eind-expiratoire zuurstofconcentratie bepaald met de chemische analyse volgens Scholander:

TABEL II

Subject	End-tidal oxygen concentration in %		Difference in end-tidal oxygen in %
	Electrode	Scholander	Electrode versus Scholander
9	16.45	16.25	+ 0.20
10	16.25	16.14	+ 0.11
11	16.50	16.78	— 0.28
12	16.30	16.46	— 0.16
13	16.30	16.57	— 0.27
14	16.00	15.69	+ 0.31
15	15.40	15.04	+ 0.36
Means	16.17	16.13	+ 0.04
S.D.	0.38	0.59	0.27
			t = + 0.38
			0.6 < P < 0.8

Table II. Comparison of oxygen concentration values obtained with catheter PO_2 electrode and Scholander determination using the "thermostabilisator" method (see text).

In tabel II blijkt met de t-toets van Student voor paren geen statistisch verschil te bestaan tussen beide reeksen waarnemingen. Er is derhalve niet aangetoond dat de zuurstofspanning welke met de electrode eind-expiratoir wordt gemeten afwijkt van de langs chemische weg bepaalde zuurstofspanning.

Concluderend menen wij te mogen stellen dat de „thermostabilisator”-methode op betrouwbare wijze de eind-expiratoire zuurstofspanning aangeeft.

Het verloop van de inspiratie

Op de voorafgaande bladzijden hebben wij aandacht besteed aan het verloop van de zuurstofspanning tijdens de expiratie wanneer men continu ademhalingslucht afzuigt en vervolgens door de „thermostabilisator” voert. Thans zullen wij het verloop van de zuurstofspanning tijdens de inademing beschouwen bij de door ons verkregen curven.

1. Tijdens de inspiratie zijn op de curve geen „ribbels” te zien. Dit is begrijpelijk, omdat tijdens de inspiratie steeds hetzelfde gasmengsel aan de zuurstofelectrode ter analyse wordt aangeboden en omdat mechanische oorzaken (flow- en drukveranderingen) kunnen worden uitgesloten.
2. De curve toont na de expiratie een snel opstijgend stuk gevolgd door een horizontaal verlopend gedeelte. Het is noodzakelijk dat dit horizontaal verlopende stuk duidelijk vertegenwoordigd is en in een reeks van ademhalingen op gelijke hoogte blijft. Experimenteel is dit niet altijd het geval. In het volgende zullen enige afwijkingen welke bij een enkele curve kunnen optreden, worden besproken.
 - a. Soms ziet men dat het snel opstijgende stuk van de curve tijdens de inspiratie niet vrij scherp overgaat in een horizontaal verlopend ge-

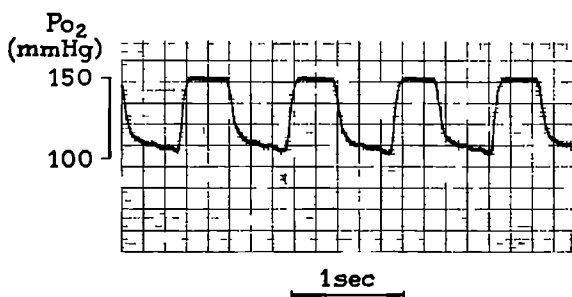


Fig. 16 Demonstration of temperature effect on the respiratory PO_2 curve.
Note the non-horizontal inspiratory plateau

deelte, maar dat de overgang via een „voortop” verloopt. Fig. 16 toont een registratie van een voortop.

Hoe is deze voortop te verklaren?

Tijdens de expiratie kan de electrode onder bepaalde omstandigheden enigszins worden opgewarmd. Wanneer men nu bij de daarop volgende inspiratie inademingslucht langs de electrode voert waarin de zuurstofspanning constant is, dan zal de aanvankelijk nog warme electrode voor dezelfde zuurstofspanning een grotere uitslag geven dan wanneer de electrode is afgekoeld. Deze grotere uitslag verklaart de voortop.

- b. In andere gevallen kan men zien dat het gedeelte van de curve dat

tijdens de inspiratie horizontaal moet verlopen, niet geheel horizontaal verloopt, maar een geringe oplopende helling heeft. Men zou dit beeld als volgt kunnen verklaren:

Tijdens de expiratie condenseert waterdamp in het meetsysteem. Bij de daarop volgende inspiratie verdampt het water weer, zodat de inademiingslucht bevochtigd langs de electrode wordt gevoerd. Indien echter tijdens de expiratie te weinig waterdamp condenseert op die plaatsen in het afzuigsysteem welke een lagere temperatuur hebben dan de uitademiingslucht, dan zal de daarop volgende inspiratielucht niet voldoende kunnen worden bevochtigd. In dat geval zal de waterdampspanning in de inspiratielucht welke langs de electrode wordt gevoerd tijdens de inspiratie steeds afnemen tengevolge waarvan de zuurstofspanning dan weer kan toenemen. Hierdoor kan het horizontaal verlopende stuk van de curve een oplopende helling krijgen.

- c. Het kan voorkomen dat het horizontaal verlopende stuk van de curve tijdens de inademing geheel verloren gaat. Het snel opstijgende gedeelte van de curve gaat dan vloeiend over in een langzamer stijgend gedeelte. Soms is er in het geheel geen overgang tussen beide stukken van de curve te zien en bestaat de inspiratiecurve uit een langgerekte kromme.

De oorzaak van deze afwijking is meestal gelegen in een te lange aanwijstijd van de electrode. Deze lange aanwijstijd was vrijwel altijd een gevolg van een onvoldoende polijsting van het platina-kathode oppervlak of van een luchtbel in de electrodekamer.

3. Wij bespraken hierboven de afwijkende vorm welke zich kan voordoen bij één enkele curve. Wanneer men echter een reeks van curven achter elkaar registreert, dan kan zich een andere bijzonderheid voordoen welke thans zal worden besproken.

Als men normale kamerlucht inademt kan men soms bij de eerste ademhalingen welke in de „thermostabilisator” worden geanalyseerd, zien dat het horizontale stuk van de inspiratiecurve niet op gelijke hoogte blijft doch bij iedere volgende ademhaling iets lager komt te liggen. Deze afname van de uitslag voor inademiingslucht (kamerlucht) is echter initiëel en houdt na enige ademhalingen op: daarna blijft de uitslag voor de inademiingslucht constant.

Wanneer men nu ophoudt met ademen door de „thermostabilisator” en hierdoor nog enige tijd inademiingslucht (kamerlucht) laat doorstromen, dan ziet men dat de uitslag van de inademiingslucht (kamerlucht) langzaam opkruipt tot de hoogte welke vóór het ademen door

de „thermostabilisator” voor de inademingslucht (kamerlucht) was gegeven.

Men zou voor de verklaring van dit verschijnsel aan twee dingen kunnen denken:

- A. Er is toch nog een of ander temperatuurseffect op de electrode en wel in dien zin dat de electrode bij de eerste ademhalingen door de „thermostabilisator” afkoelt. Deze veronderstelling is bijzonder onwaarschijnlijk omdat:
 - a. men eerder een verhoging van de temperatuur op de electrode bij het ademen zou verwachten omdat de gemiddelde temperatuur van inademingslucht (kamerlucht) en uitademingslucht hoger is dan die van inademingslucht (kamerlucht) alleen.
 - b. Temperatuurseffecten op de electrode niet in overeenstemming zijn met de eigenschappen van de „thermostabilisator”, welke op pagina 32 en 33 zijn beschreven (geen temperatuurschommelingen ter plaatse van de electrode).
- B. Variaties in waterdampspanning. Tijdens de eerste ademhalingen door de „thermostabilisator” zal waterdamp condenseren in het afzuigslangetje en mogelijk in het eerste gedeelte van de thermostabilisator, daar op deze plaatsen de temperatuur lager is dan die van de expiratielucht. De inademingslucht (kamerlucht) wordt door de gecondenseerde waterdamp bevochtigd waardoor de zuurstofspanning in de inademingslucht afneemt. Deze afname wordt groter naarmate meer waterdamp aan de inademingslucht wordt toegevoegd, hetgeen het geval kan zijn gedurende de eerste ademhalingen door de „thermostabilisator”. Indien het systeem in staat is de inspiratielucht (kamerlucht) maximaal met waterdamp te satureren houdt de afname van zuurstofspanning tijdens de inspiratie op. Wanneer men ophoudt met ademen door de „thermostabilisator” en nog inademingslucht (kamerlucht) laat doorstromen, verdampt het overtollige water in het systeem, waardoor de zuurstofspanning weer langzaam in de inademingslucht (kamerlucht) kan toenemen.

Om na te gaan of de waterdampspanningsvariaties inderdaad met de electrode gemeten konden worden aan de hand van een daling of stijging van de zuurstofspanning, werd het volgende experiment verricht:

Op de gebruikelijke wijze werd de zuurstofelectrode in de „thermostabilisator” gestoken (temp. 37.4°C bij constante gasstroom van 1 liter/min.).

Achtereenvolgens lieten wij nu langs de electrode stromen:

1. kamerlucht welke door silicagel en calciumchloride was gedroogd.
2. zeer vochtige kamerlucht. Deze was op de volgende wijze verkregen: door een koperen buis van 3 mm diameter en 50 cm lengte werden enige katoendraden getrokken waarvan de einden aan een kant van de buis uitstaken en in een bekeerglas gevuld met water werden gelegd. Deze katoendraden zogen het water uit het bekeerglas op, zodat de gehele koperen buis met doordrenkte katoen was gevuld. Door dit natte medium werd kamerlucht getrokken en vervolgens langs de electrode gevoerd.

De proefopstelling was zodanig dat door omschakeling van een kraan vochtige of droge kamerlucht langs de electrode kon stromen. De kamertemperatuur bedroeg 22.1°C .

Wanneer nu de droge kamerlucht langs de electrode stroomde, dan gaf de galvanometer een bepaalde uitslag welke kleiner werd zodra vochtige kamerlucht langs de electrode werd gevoerd. De overgang van droge op vochtige kamerlucht was op de curve meer abrupt dan de overgang van vochtige op droge kamerlucht; in het laatste geval zag men de curve langzaam opkruipen tot het niveau van de droge kamerlucht.

Na ijking van de electrode bepaalden wij het verschil in zuurstofspanning in droge en vochtige kamerlucht. Dit bedroeg 4.06 mm Hg.

Indien wij aannemen dat in de koperen buis de kamerlucht volledig met waterdamp werd verzadigd bij de heersende kamertemperatuur, dan kan men het verschil in zuurstofspanning tussen de droge en vochtige kamerlucht berekenen. Dit bedroeg 4.3 mm Hg.

Er blijkt een goede overeenstemming te bestaan tussen het experimenteel bepaalde verschil in zuurstofspanning tussen de vochtige en droge kamerlucht, en het berekende verschil tussen beide zuurstofspanningen. Verder toont het experiment aan dat variaties in waterdampspanning inderdaad een meetbare verandering van de zuurstofspanning kunnen veroorzaken.

III - 4. METING IN EEN AFZONDERLIJK IN- EN UITADEMINGS-CIRCUIT

Als laatste mogelijkheid om ongewenste temperatuurseffecten uit te schakelen bij de registratie van het verloop van de zuurstofspanning tijdens de respiratie, onderzochten wij de gescheiden meting in een afzonderlijk in- en uitademingssysteem.

Wij zijn hierbij van de gedachte uitgegaan dat alleen het verloop van de zuurstofspanning tijdens de expiratie interessant is; de inspiratoire zuurstofspanning is vrijwel altijd bekend. Bovendien verschijnt er aan het begin van de uitademing eerst een hoeveelheid gas afkomstig uit de anatomische dode ruimte, welk gas in feite niets anders is dan verwarmde, met waterdamp verzadigde inspiratielucht, zodat tijdens de afzonderlijke registratie van het verloop van de zuurstofspanning tijdens de expiratie toch als het ware altijd een klein stukje inspiratie meegeregistreerd wordt.

Daar met deze methode alleen uitademingsgas langs de electrode geleid wordt, zou men wellicht kunnen veronderstellen dat temperatureffecten op de electrode, als gevolg van een temperatuurverschil tussen in- en uitademingslucht, worden uitgeschakeld.

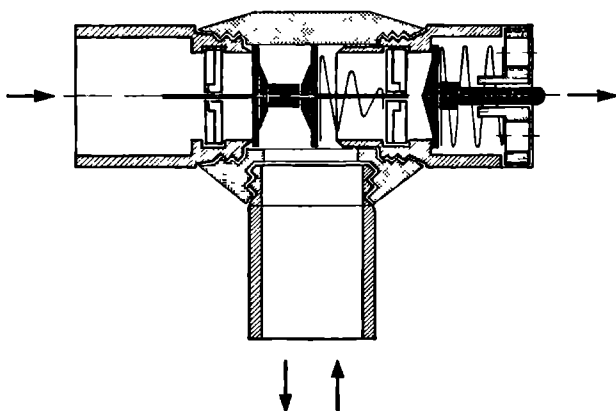


Fig. 17. Diagram of Ruben one way-valve. For description see text.

Het scheppen van een afzonderlijke in- en uitademingsweg impliceert het gebruik van een kleppensysteem. Wij gebruikten hiervoor het in de anesthesie bekende Ruben-ventiel, afgebeeld in fig. 17.

Het in fig. 17 geschetste Ruben-ventiel bevat twee kleppen, welke massief zwart zijn afgebeeld. Deze kleppen worden op hun plaats gehouden door spiraalvormig gewonden metalen veertjes. De inspiratieklep heeft de vorm van een boordeknoopje, de expiratieklep van een punaise. De verplaatsing van de kleppen tijdens het ademen geschiedt in de richting van de horizontale pijlen. Het expiratie-einde van het ventiel is afgesloten door een plaatje waarin een aantal gaatjes zijn aangebracht rondom een centraal gelegen opening waarin het palletje van de expiratieklep past.

De electrode werd gestoken in het expiratie-einde van het ventiel. Wanneer nu door het ventiel werd geademd kreeg men een bonte mengeling van curven. In deze curven kon men twee grondtypen onderscheiden. Deze grondtypen zijn in fig. 18 afgebeeld (curve B en C) met als vergelijking een normale curve (curve A).

Men ziet in fig. 18 dat in curve B en C het normale inspiratoire plateau ontbreekt en vervangen is door een piek. Na deze piek daalt de zuurstofspanning weer snel tot alveolaire waarden om vervolgens wederom te stijgen. Deze stijging nu is in de curven B en C verschillend.

Curve B toont, na het bereiken van de alveolaire waarde een langzame stijging waarop dan plotseling bovengenoemde piek volgt.

Curve C laat na het bereiken van de alveolaire waarde eerst een snelle opsprong zien, gevolgd door een langzame stijging waaraan zich vervolgens de piek aansluit.

De volgende verklaring kan voor de vreemde vorm van curve B en C gegeven worden:

Bij het gebruik van een ademklep in deze vorm kan er geen inademiningslucht langs de electrode stromen, doch alleen uitademingslucht. Aan het begin van de uitademing komt er eerst gas te voorschijn afkomstig uit de dode ruimte van luchtwegen en longen. Dit gas is niets anders dan verwarmde, met waterdamp verzadigde inademiningslucht, hetgeen in dit geval kamerlucht was. Deze kleine hoeveelheid gas uit de dode ruimte maakt zich op de curve kenbaar door de bovengenoemde piek.

Vervolgens komt bij de expiratie een gasmengsel uit de longen te voorschijn waarin de zuurstofspanning snel daalt, hetgeen op de curve duidelijk te zien is, zowel in curve B als in curve C.

Na de expiratie volgt de inspiratie, dat wil zeggen dat de expiratieklep dicht gaat terwijl de inspiratieklep zich opent.

Nu zijn er twee mechanismen welke de expiratieklep doen sluiten:

- a. de veer welke op de klep drukt
- b. de door de beginnende inspiratie ontstane negatieve druk in het expiratie-einde van het ventiel.

Men kan het mechanisme genoemd onder b. uitschakelen door op het einde van de expiratie een duidelijke adempauze in te lassen waardoor de expiratieklep zich alleen maar kan sluiten door de veer.

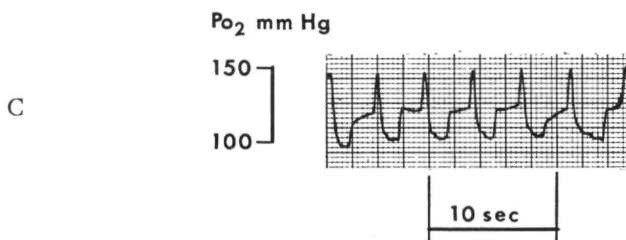
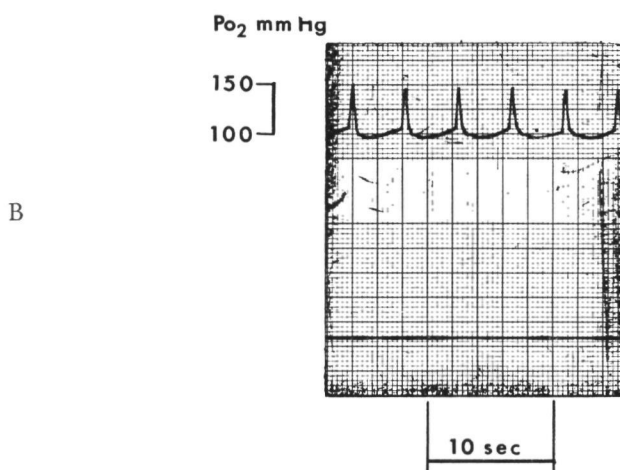


Fig. 18. 3 Curves of respiratory P_{O_2} .

A: normal.

B and C: curves obtained using a Ruben valve with catheter P_{O_2} electrode inserted in the expiratory end of the valve.

Curve B: curve of respiratory P_{O_2} with breath-holding between expiration and inspiration.

Curve C: curve of respiratory P_{O_2} without breath-holding between expiration and inspiration.

Wanneer nu zonder een dergelijke adempauze wordt doorgeademd dan krijgt men curve C te zien waarbij de afstand tussen de alveolaire waarde en de piek in drie stukken uiteenvalt. Wanneer met een adempauze wordt geademd dan ziet men curve B ontstaan waarbij in hetzelfde traject maar twee stukken te onderscheiden zijn. Daar nu in curve B de expiratieklep zich sluit alleen onder invloed van de veer en in curve C onder invloed van de veer én de negatieve druk in het expiratie-einde van het ventiel, moet de snelle opsprong na het bereiken van de alveolaire waarde in curve C toegeschreven worden aan een snelle aanzuiging van wat kamerlucht in het expiratie-einde van het ventiel door de negatieve druk welke door de beginnende inspiratie aldaar gemaakt wordt. De langzame stijging welke na de snelle opsprong volgt is een gevolg van langzame terugdiffusie van kamerlucht in het ventiel nadat de expiratieklep zich heeft gesloten. Deze langzame stijging als gevolg van terugdiffusie ziet men ook in curve B. Na deze langzame stijging in beide curven volgt dan weer de piek als teken van de beginnende expiratie.

Op verschillende wijzen hebben wij getracht beide vormen van terugdiffusie te ondervangen. Helaas zijn wij hierin niet geslaagd. Toen tenslotte in de curve toch ook weer temperatuurseffecten zichtbaar werden, hebben wij onze pogingen opgegeven: het was, althans voor ons, niet mogelijk gebleken door scheiding van in- en expiratiecircuit een goede expiratiecurve voor zuurstof te verkrijgen.

III - 5. BIJZONDERE VORM VAN AFZUIGEN

Met behulp van twee slangetjes in de mond gelukte het om synchroon het verloop van de zuurstof- en koolzuurspanning tijdens de respiratie zichtbaar te maken. Voor koolzuur werd de URAS gebruikt. Fig. 19 toont de registratie.

Vervolgens werden beide slangetjes ieder afzonderlijk in een vestibulum nasi gestoken. Dit heeft het voordeel boven afzuigen uit de mond dat tijdens het ademen de mond gesloten kan blijven, hetgeen een hinderlijke droge mond voorkomt.

Fig. 20 toont een registratie.

In fig. 20 wordt links van de pijl uit de neus afgezogen. Rechts van de pijl wordt direct uit de mond afgezogen. Duidelijk is te zien dat afzuigen uit de mond voor zuurstof een meer hellend alveolair plateau oplevert.

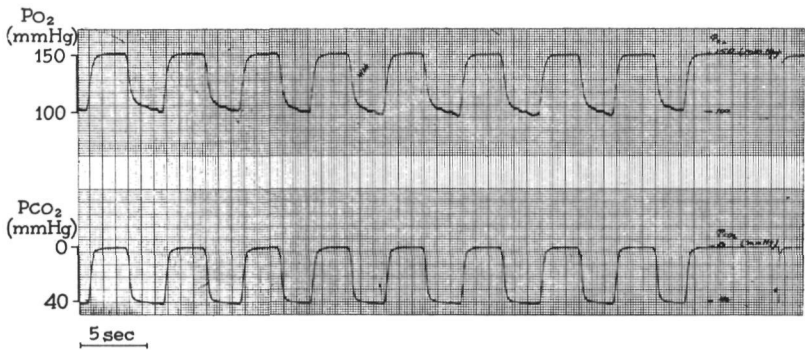


Fig. 19. Simultaneous recording of respiratory P_{O_2} (upper tracing) and P_{CO_2} (lower tracing) using 2 sampling tubes in the mouth.

P_{O_2} recorded with catheter P_{O_2} electrode using the "thermostabilisator" method.
 P_{CO_2} recorded with URAS infrared analyzer.

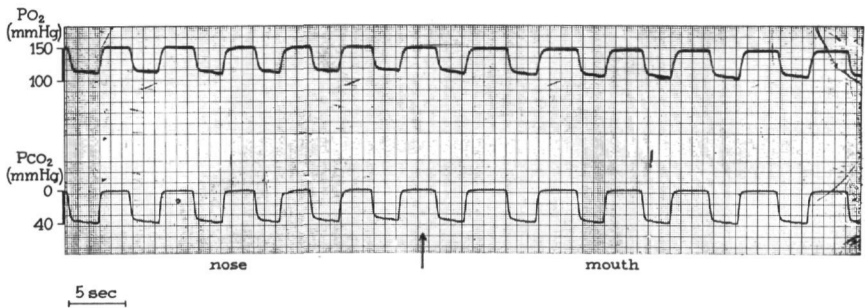


Fig. 20. Difference in respiratory curves for O_2 and CO_2 as obtained by sampling from the nose or from the mouth. Separation by arrow.

Mogelijk treedt in de neus, neusholten en rhinopharynx een sterke vermenging van alveolair gas met inspiratielucht op. Voor de wat kleinere amplitude van de curve in de neus ten opzichte van de mond, kunnen wij geen verklaring vinden.

III - 6. DE INVLOED VAN DE AFZUIGTECHNIEK OP DE VORM VAN EXPIRATIECURVEN

Wij hebben bij de registratie van het verloop van de zuurstofspanning in de ademhalingslucht steeds gebruik gemaakt van ademhalingsgas dat continu uit de grote stroom werd afgezogen.

Men kan zich nu afvragen of de verkregen curve uitsluitend be-

paald wordt door de ademhaling zelf. Het zou niet ondenkbaar zijn dat ook de afzuigtechniek een invloed zou kunnen uitoefenen op de vorm van de curve. Streng doorgeredeneerd zou een onderlinge vergelijking van expiratiecurven slechts toegestaan zijn als de invloed van de afzuigtechniek op de vorm van de curven zou zijn te verwaarlozen of te standaardiseren.

In deze paragraaf zal een aantal factoren worden besproken welke invloed zouden kunnen uitoefenen op de vorm van de ademhalingscurve als gevolg van de afzuigtechniek.

De volgende factoren zullen hierbij worden gezien:

- a. diffusieprocessen
- b. bijmenging
- c. turbulenties
- d. temperatuursverschijnselen
- e. waterdampeffecten
- f. drukveranderingen aan het begin van het afzuigbuisje
- g. plaats van het afzuigbuisje in de gasstroom.

a. *Diffusieprocessen*

Tijdens de ademhaling vindt in de ademhalingslucht een snelle wisseling van gasconcentraties plaats. Door diffusie kan een verandering van deze gasconcentraties plaats vinden.

Het diffusieproces kan in de gasstroom in twee richtingen geschieden.

1. in radiaire richting
2. in longitudinale richting.

Algemeen kan worden gesteld dat hoe langer de tijdsduur is tussen het tijdstip waarop het alveolaire gas de alveoli verlaat en het tijdstip waarop het gasmengsel geanalyseerd wordt, des te groter ook de gelegenheid tot diffusie zal zijn.

Van Meerten (1966) heeft in zijn dissertatie gewezen op het belang van de radiaire diffusie, waardoor tijdens de uitademing de verschillende concentraties met een plat front de mond bereiken ofschoon er aërodynamisch een parabolisch front zou kunnen zijn. Voor de afzuigtechniek is echter de diffusie in longitudinale richting van meer betekenis: wanneer de afzuig-flow kleiner wordt komt er steeds meer tijd beschikbaar voor longitudinale diffusie; de concentratiefronten worden onscherp en er zal een curve ontstaan waarin de details vervagen; de scherpe overgangen welke men in een normale curve ziet ronden zich steeds meer af

totdat bij een zeer kleine afzuig-flow van de curve nog slechts een sinusoïde overblijft (Smalhout, 1967).

b. *Bijmenging*

Indien men tijdens de ademhaling continu ademhalingsgas afzuigt met een bepaald volume per tijdseenheid dan betekent dit dat hetzelfde gas-volume per tijdseenheid uit de luchtwegen moet worden aangevoerd als men bijmenging met een ander gas wil voorkomen. Dit andere gas kan afkomstig zijn uit neus, nasopharynx, mond of bijholten, maar kan ook bestaan uit terugstromend inspiratiegas dat meestal kamerlucht zal zijn. De invloed van de bijmenging op het verloop van de zuurstof- en koolzuurspanning tijdens de respiratie is afhankelijk van:

1. de hoeveelheid en samenstelling van het gas dat bijgemengd wordt
2. het tijdstip waarop de bijmenging in de ademhalingscyclus plaats vindt.

ad 1. Het zal duidelijk zijn dat bij een constante afzuigsnelheid de kans op bijmenging het grootst is aan het begin en het eind van de expiratie, namelijk op die momenten waarop de gasstroom uit de luchtwegen gelijk of kleiner is dan de gasstroom welke wordt afgezogen. Deze bijmenging zal nog toenemen als, *ceteris paribus*, de afzuigflow toeneemt.

De invloed van een bepaalde bijmenging behoeft op het verloop van de zuurstofconcentratie niet hetzelfde effect te hebben als op het verloop van de koolzuurconcentratie in dezelfde periode, zoals onderstaande berekening laat zien:

Stel dat een bepaalde hoeveelheid alveolaire lucht (V_A) zich vermengt met een bepaalde hoeveelheid kamerlucht (V_k). Veronderstellen wij verder dat de zuurstof- respectievelijk koolzuurconcentratie in de alveolaire lucht 15% resp. 5% bedraagt terwijl deze concentraties in de kamerlucht 21% resp. 0% zijn.

Na menging van beide volumina bedraagt dan de zuurstofconcentratie:

$$CO_2 = \frac{V_A \times 15 + V_k \times 21}{V_k + V_A} \% = 21 - 6 \left(\frac{1}{1 + V_k/V_A} \right) \%$$

Voor koolzuur geldt:

$$C_{CO_2} = 5 \left(\frac{1}{1 + V_k/V_A} \right) \%$$

Met deze formules zijn de zuurstof- en koolzuurconcentraties voor iedere mengverhouding uit te rekenen.

Wij hebben deze berekening verricht voor een bijmenging van 10%, 20%, 30% ... tot 100%. De gevonden zuurstof- en koolzuurconcentraties (C') hebben wij gedeeld door de alveolaire zuurstof- resp. koolzuurconcentraties (15% resp. 5%), en vervolgens vermenigvuldigd met 100 zodat wij de procentuele zuurstof- en koolzuurconcentratieverandering verkregen bij een bepaalde bijmengingsverhouding. Fig. 21 toont de grafische voorstelling van de berekening:

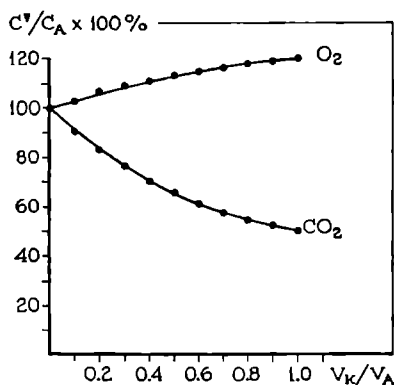


Fig. 21. Demonstration that the admixture of a given volume of room air to alveolar air has a different effect on alveolar oxygen and carbon dioxide concentration.

Uit de grafiek in fig. 21 is duidelijk te zien dat het effect van een bepaalde bijmenging een geringere procentuele verandering in de zuurstofconcentratie geeft dan in de koolzuurconcentratie.

Wij zijn er bij bovenstaande redenering van uit gegaan dat de bijmenging altijd plaats vindt met hetzelfde gasmengsel. Dit behoeft in de praktijk niet zo te zijn. Het gasmengsel dat bijgemengd wordt kan in principe variëren tussen twee uitersten, namelijk tussen inspiratielucht (hetgeen vaak kamerlucht zal zijn) en alveolaire lucht. Hierdoor zal het duidelijk zijn dat de invloed welke van een bepaalde bijmenging uitgaat op de vorm van de expiratiecurve mede bepaald wordt door de samenstelling van het gasmengsel dat aan het zuivere expiratiegas wordt toegevoegd.

ad 2. Het effect van de bijmenging op de vorm van de koolzuur- en zuurstofcurve wordt ook bepaald door het tijdstip waarop de bij-

menging in de ademhalingscyclus plaats vindt: indien bijvoorbeeld inspiratielucht (in dit geval kamerlucht) uitsluitend aan het allereerste begin van de expiratie wordt bijgemengd, is het effect op het verloop van de curven vrijwel gelijk aan nul, daar in dat geval vochtige kamerlucht afkomstig uit de anatomische dode ruimte zich vermengt met minder vochtige kamerlucht uit de omgeving. De invloed op de curven wordt groter naarmate de bijmenging met kamerlucht op een later tijdstip in de expiratie plaats vindt.

Uit bovenstaande redenering volgt dat de invloed van bijmenging op een bepaalde zuurstof- en koolzuurcurve niet direct te bepalen is: de bijmenging kan van moment tot moment zowel quantitatief als kwalitatief veranderen. Wel zou men zich af kunnen vragen wat het effect van bijmenging met kamerlucht zou zijn op de vorm van de expiratiecurven van zuurstof en koolzuur als de bijmenging zich gedurende de gehele cyclus voordoet. In dit speciale geval geschiedt de bijmenging met een gasmengsel dat een hogere zuurstofconcentratie en een lagere koolzuurconcentratie heeft dan het zuivere expiratiegas. Men mag dan verwachten dat het alveolaire plateau in toto verplaatst zal worden in de richting van de kamerluchtconcentraties. Hierbij zou de helling van het alveolaire plateau kleiner kunnen worden als de bijmenging eind-expiratoir groter is dan vroeg in de expiratie.

Het is een ervaringsfeit dat op het eind van een maximaal diepe expiratie de koolzuur- resp. zuurstofconcentratie in de ademhalingslucht wederom afneemt resp. toeneemt. Dit verschijnsel zou toegeschreven kunnen worden aan een bijmenging van inspiratielucht (kamerlucht) op het eind van een maximaal diepe expiratie. In dit verband dient de publicatie van Read (1966) te worden vermeld, waarin het ombuigen van de koolzuur- en zuurstofcurven bij maximaal diepe expiratie wordt toegeschreven aan een ongelijkmatige verdeling van de ventilatie/perfusieverhouding in de long, waarbij gebieden met een hoge ventilatie/perfusieverhouding pas zeer laat in de expiratie gaan uitademen. Wij zijn echter van mening dat Read voor deze uitgangsstelling van zijn betoog weinig bewijzen aanvoert.

c. Turbulenties

De gasstroom in de afzuigslang kan laminair of turbulent zijn. De overgang tussen deze twee stromingsvormen is niet abrupt, maar geleidelijk via een overgangsströmung waarbij volgens Van Meerten (1966): . . . , de parallele lijnen van de laminaire stroming steeds meer oscilleren



Fig. 22. Demonstration of turbulence around an obstruction in the gas flow.

en golfvormig worden, tot tenslotte bij turbulente stroming volledig ongeordende beweging der deeltjes optreedt”.

In een gasstroom kunnen ook locale wervelingen optreden, welke verderop in de gasstroom weer verdwijnen. Deze locale wervelingen zijn daar te verwachten waar het buizensysteem zich plotseling verwijdt of (in mindere mate) zich plotseling vernauwt. Ook zijn deze locale wervelingen te verwachten om de zuurstofelectrode die als een obstruerend element in de gasstroom staat. Fig. 22 toont het effect van een dergelijke obstructie. Deze foto werd overgenomen uit *Fluid mechanics for hydraulic engineers*, geschreven door Hunter Rouse, 1938.

Gewoonlijk geeft men aan dat een laminaire gasstroom overgaat in een turbulente gasstroom wanneer het getal van Reynolds een bepaalde critische waarde overschrijdt (1200). Hier past echter een zekere voorzichtigheid: zoals reeds vermeld ligt er tussen de laminaire stroming en turbulente stroming nog een overgangstroming. Verder deelt Hunter Rouse (v.s.) mede, dat de gasstroom niet per se turbulent hoeft te zijn indien de critische waarde van het getal van Reynolds wordt overschreden; dit wordt mede bepaald door de bouw van het buizensysteem.

Hoewel het getal van Reynolds in een bepaalde proefopstelling uit te rekenen zou zijn, geeft de uitkomst van de rekensom nog geen garantie dat de gasstroom al dan niet turbulent is: bij waarden van het getal van Reynolds boven 1200 hoeft er nog geen turbulentie te zijn, bij waarden onder 1200 kunnen er zeker locale wervelingen zijn.

De invloed van een wervelende gasstroom in de afzuigslang op de vorm van de zuurstof- en koolzuurcurve, is moeilijk te voorspellen. Het lijkt echter waarschijnlijk dat in een turbulente gasstroom een vermenging zal optreden van de tijdens de expiratie snel veranderende gasconcentraties. Hierbij is te verwachten dat de overgang van overgangsfase naar exponentiële fase (Van Meerten) vroeger zal optreden terwijl de maximale uitslag van de curve kleiner zal worden. De expiratoire kromtestraal zal, door het diffuser worden van de na elkaar komende fronten, toenemen terwijl het alveolaire plateau steiler wordt of zelfs helemaal kan verdwijnen. Tenslotte zal de curve een minder steil verloop aangeven tussen alveolaire lucht en inspiratielucht.

Inderdaad menen wij deze verschijnselen experimenteel waar te nemen. Helaas kunnen wij hieromtrent geen zekerheid verkrijgen daar bij vergroting van de afzuigsnelheid van het ademhalingsgas tot een waarschijnlijk turbulent bereik, andere factoren tegelijk een rol kunnen

gaan spelen bij de deformatie van de curven, zoals diffusieverschijnselen, bijmenging e.d.

d. *Temperatuursverschijnselen*

Op pag. 40 en pag. 42 werd reeds geschreven over de invloed welke uitgaat van een niet constante temperatuur van de electrode op de vorm van de zuurstofspanningscurve. De oorzaken van deze niet constante temperatuur van de electrode bij continue afzuiging van ademhalingslucht langs de electrode, kunnen zijn:

- A. Veranderingen in de stroomsnelheid van het gas langs de electrode: hierdoor kunnen temperatuurschommelingen ter plaatse van de electrode ontstaan bij het gebruik van de „thermostabilisator”. Deze verandering in stroomsnelheid van het gas langs de electrode kan ontstaan wanneer de afzuigpomp geen constant volume per tijdseenheid afzuigt: indien de afzuigpomp zodanig is geconstrueerd dat steeds een vaste onderdruk aan het einde van het afzuigstelsel wordt geleverd, dan moet de stroomsnelheid van het gas langs de electrode veranderen als tijdens de respiratie de druk aan het begin van het afzuigstelsel wisselt, hetgeen feitelijk te verwachten is.
- B. Schommelingen in waterdampspanning in het stelsel: wanneer tijdens de expiratie waterdamp condenseert in het afzuigstelsel, moet er warmte vrijkomen. Omgekeerd zal er tijdens de inspiratie aan de omgeving een bepaalde hoeveelheid warmte moeten worden onttrokken om het gecondenseerde water wederom te doen verdampen. Het is niet ondenkbaar dat door dit proces geringe temperatuurschommelingen zouden kunnen optreden binnen het meetstelsel.

c. *Waterdampeffecten*

Op pag. 42 e.v. is reeds uitvoerig over het waterdampeffect op de zuurstofspanningscurve gesproken, zodat hier met een enkele opmerking kan worden volstaan.

De waterdampspanning in de expiratielucht vormt steeds een groot probleem bij de registratie van ademhalingscurven, van welk gas dan ook. Vrijwel altijd zal er waterdamp in het meetstelsel condenseren waardoor niet alleen de meting in technische zin bemoeilijkt kan worden, maar waardoor ook de partiële gasspanningen in het gasmengsel veranderen. Hierdoor meet men in feite andere partiële gasspanningen als oorspronkelijk in het ademhalingsgas aanwezig waren. Een zekere

quantitatieve meetfout kan dus ontstaan door de condensatie van waterdamp.

Echter kan ook de vorm van de concentratiecurven van een bepaald gas in de ademhalingslucht veranderen, afhankelijk van de mate en snelheid waarmee waterdamp in het meetsysteem condenseert.

Delgmann (1967) heeft met de massaspectograaf het verloop van de waterdampspanning tijdens de respiratie geregistreerd. Hij gebruikte hiervoor een afzuigcapillair van 70 cm lengte, verwarmd tot 80° C. Hij zag dat tijdens het uitademen van de dode-ruimte lucht de waterdampspanning zeer snel steeg, hetgeen gepaard ging met een duidelijk zichtbare afname van de partiële zuurstof- en stikstofspanning. Na het uitademen van de dode-ruimte lucht bleef de waterdampspanning vrijwel constant terwijl de partiële zuurstof- en stikstofspanning snel verder afnamen tot alveolaire waarden.

Indien nu het capillair werd afgekoeld tot 50° C dan was de verandering van de waterdampspanning tijdens de expiratie veel trager, tengevolge van condensatie van waterdamp in het afzuigsysteem, waardoor ook de initiële afname van de zuurstof- en stikstofspanning trager verliep tijdens het uitademen van de dode-ruimte lucht. Ook de terugkeer van de partiële gasspanningen van zuurstof en stikstof van alveolaire waarden tot de partiële gasspanningen in de inademiningslucht verliep duidelijk vertraagd.

Uit deze gegevens volgt, dat men niet uit de moeilijkheden komt, indien men het ademhalingsgas droogt voordat het aan een analysator wordt aangeboden. Integendeel! Door het drogen begint men reeds een quantitatieve fout in de meting te maken. Verder zal ook de wijze waarop gedroogd wordt een verandering van de curve kunnen veroorzaken: het drogen van gas door korrels silicagel of calciumchloride kan veel afbreuk doen aan de vorm van de curve om maar te zwijgen van glazen „vochtvangers” welke soms in het afzuigsysteem worden geplaatst. Het enige voordeel van drogen van het gas is gelegen in het feit dat de waterdamp de eigenlijke meting niet meer storen kan zoals bij de meting van zuurstof door infrarood absorptie.

De enige wijze waarop het waterdamp-probleem adequaat kan worden opgelost is het voorkomen van condensatie door een afzuigsysteem te gebruiken van voldoende hoge temperatuur. Dit is echter moeilijk te realiseren. Practisch neemt men dan ook genoegen met enige condensatie van waterdamp in het systeem waardoor inderdaad een quantitatieve fout gemaakt wordt en waardoor een vervorming van de curven kan ontstaan. Omdat deze fouten echter steeds in dezelfde mate worden gemaakt, is toch wel een vergelijking van curven onderling mogelijk.

f. Drukveranderingen aan het begin van het afzuigbuisje

Bij de besprekingen van de temperatuursverschijnselen (pag. 54) kwam de niet constante afzuigsnelheid ter sprake welke een gevolg kon zijn van de drukschommelingen aan het begin van het afzuigbuisje tijdens de ademhaling. Deze drukschommelingen kunnen echter nog andere gevolgen hebben.

- A. De drukwisseling aan het begin van het afzuigbuisje kan zich voortplanten tot op de electrode en aldaar ongewenste effecten teweeg brengen welke de vorm van de curve kunnen beïnvloeden.

Kreuzer, Harris en Nessler (1960) toonden in modelproeven aan dat de katheter-electrode vrij ongevoelig is voor statische drukken. De electrode is echter wel gevoelig voor drukveranderingen, waarbij de snelheid waarmee de druk verandert, belangrijker is dan de grootte van de drukverandering.

- B. De drukveranderingen aan het begin van het afzuigbuisje kunnen aanleiding geven tot een wisselende bijmenging. Hiervoor kan echter verwezen worden naar pag. 50.

g. Plaats van het afzuigbuisje in de gasstroom

Het meest eenvoudig is om het ademhalingsgas uit de neus of mond met een slangetje af te zuigen. De kans op bijmenging is dan echter groot terwijl het slangetje dan bovendien niet vaak op dezelfde plaats ligt.

In navolging van Greve (1960) is het daarom beter een adembuis te nemen waardoor in- en uitgeademd wordt. Zijdelings in deze buis wordt een afzuigbuisje midden in de gasstroom gebracht om aldus een monster te verkrijgen uit het snelst stromende gas. Bovendien heeft men op deze plaats het minst last van secreet.

Samenvattend moet worden geconcludeerd dat de afzuigtechniek via verschillende wegen een invloed kan uitoefenen op de vorm van expiratiecurven.

Het is vrijwel onmogelijk de verschillende factoren waarmee de afzuigtechniek invloed op de curven kan uitoefenen geïsoleerd van elkander te onderzoeken, daar deze factoren vaak synchroon optreden. Het zijn deze in grootte en gedrag onberekenbare factoren welke de afwijkende vorm van ademhalingscurven mede bepalen en de interpretatie ervan in de weg kunnen staan.

SAMENVATTING VAN HOOFDSTUK III

In dit hoofdstuk werden de moeilijkheden besproken welke zich voordeden bij de continue registratie van de zuurstofspanning in de ademhalingslucht bij gebruik van de katheter-electrode, speciaal in verband met de temperatuur-afhankelijkheid van de output van de elektrode. Twee methoden werden aangegeven om extra-tracheaal de zuurstofspanning in de ademhalingslucht te kunnen vervolgen. Deze methoden werden vergeleken met de Scholander analyse van eindexpiratoire gasmonsters. De geregistreerde curven vertoonden „ribbels” op het alveolaire plateau, welke, mede aan de hand van de literatuur, verklaard konden worden. Enige bijzonderheden in het verloop van het inspiratie-gedeelte van de curven werden vermeld en besproken. Tenslotte werd een uiteenzetting gegeven over de mogelijke invloed van de afzuigtechniek op de vorm van expiratiecurven.

HOOFDSTUK IV

HET STABILISEREN VAN DE ZUURSTOFSPANNING IN EEN GESLOTEN ADEMSYSTEEM

IV - 1. INLEIDING

Indien men een gesloten ademsysteem (b.v. een spirometer) met lucht vult en vervolgens een proefpersoon in dit ademsysteem laat ademen, dan zal, als er geen speciale maatregelen worden genomen, de zuurstofconcentratie in dit systeem dalen. De dalende zuurstofconcentratie in de inademingslucht kan gevaren opleveren speciaal bij cardio-pulmonale aandoeningen. Bovendien kan de afnemende zuurstofconcentratie een invloed uitoefenen op de ademhaling zelf, waardoor een rustige meting verstoord wordt.

Op verschillende manieren heeft men getracht het bezwaar van de dalende zuurstofconcentratie in de inspiratielucht tijdens een spirometrische bepaling waarbij de spirometer gevuld wordt met lucht, te onder-
vangen:

1. Vergroting van het spirometervolume. Bij kortdurende metingen zal de zuurstofconcentratie in een grote spirometer niet snel dalen. Het bezwaar van een grote spirometer is echter de onnauwkeurigheid waarmede volumina gemeten worden als tijdens de meting de temperatuur van de spirometer verandert. Hierop zal later nog worden teruggekomen.
2. Meting in een ademsysteem bestaande uit twee spirometers gevuld met lucht, welke afwisselend worden ingeschakeld. Met deze methode kan sneller worden gewerkt omdat de spirometrische bepaling nu niet onderbroken behoeft te worden om het systeem van verse lucht te voorzien: men schakelt tijdens dezelfde bepaling van de ene op de andere spirometer over. Toch wordt met deze methode op geen enkele wijze tegemoetgekomen aan het primaire bezwaar van de dalende zuurstofconcentratie in de inspiratielucht.
3. Vervanging van de uit de spirometer verbruikte zuurstof door toevoer van verse zuurstof naar de spirometer toe. Deze zuurstoftoevoer kan op twee manieren geregeld worden en wel via:

- A. volumestabilisatie, of
- B. concentratiestabilisatie (pag. 66).

A. *Volumestabilisatie*

Aan de volumestabilisatie ligt de volgende redenering ten grondslag: Tijdens een spirometrische bepaling is de volumeverkleining van de spirometer uitsluitend een gevolg van de zuurstofopname van de proefpersoon mits de aan de spirometer toegevoerde hoeveelheid koolzuur quantitatief door soda lime geabsorbeerd wordt. Indien nu de volumeverkleining van de spirometer gecompenseerd wordt door een even grote toevoer van zuurstof naar de spirometer toe, dan moet de zuurstofconcentratie binnen de spirometer constant blijven, ongeacht de wijze waarop de zuurstof wordt toegevoerd. Bij de volumestabilisatie tracht men dus de zuurstofconcentratie binnen de spirometer constant te houden via de stabilisatie van het uitgangsvolume van de spirometer. In de praktijk komt dit meestal neer op een zodanige zuurstoftoevoer naar de spirometer dat het spirogram horizontaal verloopt. Anthony (1937) gebruikte hiertoe een tweede spirometer gevuld met zuurstof; hieruit regelde hij met de hand de zuurstoftoevoer naar de spirometer waaraan de proefpersoon ademde. Eckman en Barach (1937) construeerden in hun spirometer een automatische zuurstoftoevoer. Deze toevoer begon wanneer de spirometerklok tijdens de inspiratie een bepaalde, van te voren vastgestelde stand had bereikt en hield op wanneer bij de expiratie dezelfde stand werd ingenomen. Anthony en Rohland (1939) volgden eenzelfde principe maar koppelden de zuurstoftoevoer aan het eind-expiratoire ademniveau dat volgens hen meer constant zou zijn dan het eind-inspiratoire ademniveau. Bjerknes (1939) bouwde een dosimeter om de zuurstofconcentratie op peil te kunnen houden. Ook van Veen, Orie en Hirdes pasten bij de bepaling van de functionele residuaalcapaciteit een automatische zuurstoftoevoer toe (1952). Herrald en McMichael vervingen de opgenomen hoeveelheid zuurstof echter door een constante zuurstofstroom naar de spirometer waarbij getracht werd het uitgangsvolume van de spirometer constant te houden (1939). Hetzelfde deden Visser en Deenstra (1956) bij de bepaling van het residuaalvolume. Tenslotte dient de volumestabilisatie van Rossier en Wiesinger vermeld te worden (1949): een volautomatische stabilisatie van de zuurstofconcentratie door een continue zuurstofstroom naar de spirometer waarin de proefpersoon ademde.

De redenering welke aan de volumestabilisatie ten grondslag ligt, lijkt plausibel doch blijkt in de praktijk onjuist te zijn. De volumeverandering

van de spirometer tijdens het ademen behoeft niet uitsluitend een gevolg te zijn van de zuurstofopname van de proefpersoon. Ook andere oorzaken zijn denkbaar:

- a. slikken van de proefpersoon.
- b. wisselingen in ademniveau van de proefpersoon.
- c. lekkage van het spirometer-proefpersooncircuit.
- d. temperatuurschommelingen in het spirometercircuit.
- e. onvolledige koolzuur absorptie.

ad a. en b.

Indien de proefpersoon op een hoger ademniveau gaat ademen (dezelfde redenering kan men volgen als de proefpersoon gas uit de spirometer in de maag inslikt) d.w.z. een bepaald gasvolume aan de spirometer onttrekt en tijdelijk opbergt in zijn longen, dan wordt dit volume bij toepassing van volumestabilisatie direct aangezuiverd door toevoer van zuurstof uit een zuurstofbom of spirometerklok. Deze toegevoerde hoeveelheid zuurstof dient niet tot dekking van de zuurstofopname van de proefpersoon maar leidt slechts tot een blijvende verandering van de zuurstofconcentratie binnen het circuit, indien de verandering van het ademniveau naar boven later niet gecompenseerd wordt door een even-grote verandering naar beneden.

Windemuller heeft dus ongelijk indien hij veronderstelt dat bij een volumestabilisatie van het spirometercircuit zonder meer een zuurstofconcentratie-stabilisatie het gevolg is. Integendeel, een eenmaal veranderde zuurstofconcentratie behoeft zich niet te herstellen maar zal zich waarschijnlijk eerder handhaven, omdat de verplaatsing van het ademniveau naar boven doorgaans niet gecompenseerd wordt door een identieke verplaatsing van het ademniveau naar beneden. Helaas heeft Windemuller geen gasanalyses gepubliceerd van gasmonsters uit de spirometer, genomen vóór en ná het ademen in de spirometer.

Wat betreft het vóórkomen van wisselingen in ademniveau, wijst Tammeling er in zijn dissertatie op (1958) dat bij de bepaling van de functionele residuaalcapaciteit met de gesloten helium-inwas-methode het longvolume niet constant is en dat er: . . . „niettegenstaande de werking van de volumestabilisatie-inrichting speciaal onder pathologische omstandigheden duidelijke schommelingen van het totale volume van het longspirometersysteem kunnen optreden.” Deze schommelingen in het longspirometersysteem gaan gepaard met een niet-constante zuurstofconcentratie binnen de spirometer.

Tammeling onderscheidt kortdurende en geleidelijk optredende veranderingen van het longvolume tijdens de bepaling van de functionele residuaalcapaciteit. Bij 100 tuberculose-patiënten met overigens weinig functionele afwijkingen vond hij kortdurende schommelingen in ademniveau van 110 ml. Tussen het begin en einde van de bepaling van de functionele residuaalcapaciteit vond hij een geleidelijk opgetreden verandering van gemiddeld 114 ml. bij 30 emphysematici waren deze cijfers 376 ml en 140 ml. Rossier en Wicsinger (1949) verklaren dat ademniveauwisselingen aan het begin van een spirometrische bepaling kunnen optreden doch na 15 minuten wederom zijn verdwenen. Zij bevelen daarom een bepalingsduur aan van langer dan 15 minuten. Men moet hierbij echter bedenken dat de zuurstofconcentratie in de eerste 15 minuten al flink veranderd kan zijn, zodat na 15 minuten toch geen betrouwbare meting van de zuurstofopname meer mogelijk is, ongeacht of de ademniveauwisselingen verdwenen zijn of niet.

In ieder geval is het zeker dat ademniveauwisselingen niet zeldzaam zijn en dat, mitsdien, schommelingen in de zuurstofconcentratie binnen het adembuisje even frequent zullen optreden. Schrijvend over patiënten met ademniveauwisselingen zegt Scherrer (1959): „Gerade diese oft sehr schwierig zu beurteilenden Fälle stellen ein ausserordentlich grosses Kontingent innerhalb unseres Untersuchungsprogrammes dar”.

ad c.

Lekkage van het spirometer-proefpersooncircuit kan zich uiten op twee manieren:

1. van binnen naar buiten het circuit.
2. van buiten naar binnen het circuit.

Ofschoon een lek in de spirometer bij systematische controle voor en na de bepaling vrijwel altijd te vermijden is, kan toch tijdens de bepaling een geruisloze, niet direct opvallende lekkage van het circuit optreden, speciaal langs mondstuk of neusklem.

Een lek van binnen naar buiten het circuit kan in de gevolgen op één lijn worden gesteld met het verleggen van het ademniveau naar boven. Een dergelijk continu lek zal de zuurstofconcentratie in de spirometer steeds doen stijgen wanneer volumestabilisatie wordt toegepast. Een steeds dalende zuurstofconcentratie van zuurstof ziet men bij een lek in het circuit van buiten naar binnen omdat de door de proefpersoon opgenomen hoeveelheid zuurstof vervangen wordt door een mengsel van kamerlucht en zuurstof.

ad d.

Tijdens het ademen aan de spirometer heeft de temperatuur binnen de spirometer neiging tot oplopen:

1. door warmte afgegeven door de blower.
2. door warmte welke vrijkomt bij de binding van koolzuur aan soda lime.
3. door warmte welke door de proefpersoon middels de ademhaling aan de spirometer wordt afgegeven.
4. door warmte ontstaan uit de condensatie van waterdamp.

De temperatuurstijging in de spirometer kan tijdens een spirometrische bepaling groot zijn. Metingen leerden ons dat het ademen gedurende een half uur aan de spirometer de temperatuur binnen de spirometer kan doen oplopen van 20°C tot 28°C . Een dergelijke temperatuurstijging brengt een uitzetting van 2.7% van het gasvolume in de spirometer met zich mede.

Als tijdens een spirometrische bepaling de temperatuur in de spirometer stijgt, dan zal een daling van de zuurstofconcentratie binnen de spirometer hiervan het gevolg zijn, indien volumestabilisatie wordt toegepast. Immers, de verkleining van het spirometervolume ten gevolge van de zuurstofopname van de proefpersoon, wordt dan in meerdere of mindere mate gemaskeerd door de uitzetting van het gasvolume door de temperatuurstijging. Hierdoor wordt de door de proefpersoon opgenomen hoeveelheid zuurstof slechts gedeeltelijk aangevuld door nieuwe zuurstof waardoor de zuurstofconcentratie in de spirometer daalt. Deze daling van de zuurstofconcentratie, welke een gevolg is van de temperatuurstijging in de spirometer, is onafhankelijk van het eigen volume van de spirometer. Weliswaar is de uitzetting van het gasvolume in ml onder invloed van eenzelfde temperatuurstijging in grote spirometers aanzienlijker dan in kleine spirometers waardoor in grote spirometers bij eenzelfde temperatuurstijging minder zuurstof in ml wordt bijgesteld als in kleine spirometers, maar de verandering van de zuurstofconcentratie is in beide typen spirometers bij eenzelfde temperatuurstijging gelijk. Als echter de hoeveelheid zuurstof welke bij toepassing van volumestabilisatie aan de spirometer wordt toegevoerd, gelijkgesteld wordt aan de zuurstofopname van de proefpersoon, dan valt de bepaling van de zuurstofopname in de grote spirometer lager uit dan in de kleine spirometer, indien tenminste de temperatuurstijging in beide typen spirometers gelijk is.

ad e.

Indien koolzuur in de spirometer niet quantitatief wordt geabsorbeerd, dan zal dit bij volumestabilisatie leiden tot een vermindering van de zuurstofconcentratie binnen de spirometer. In het spirometercircuit dienen derhalve koolzuurabsorbers met voldoende capaciteit te worden ingeschakeld, speciaal tijdens inspanningsproeven.

Om na te gaan of een volumestabilisatie van het spirometercircuit tevens een concentratiestabilisatie voor zuurstof inhoudt binnen de spirometer, werd het volgende onderzoek verricht:

Door 8 gezonde proefpersonen werd in een spirometer geademd welke bij neergedrukte klok een eigen volume had van 16.5 liter. De blower binnen het circuit pompte met een capaciteit van 310 liter per minuut; hierbij was de druk aan het mondstuk + 9 mm water. De spirometer werd gevuld met lucht. Het gas in het spirometercircuit werd, na drogen met behulp van silicagel, gedeeltelijk geleid door een gasanalysator berustend op het principe van warmtegeleidingsvermogen van gassen. Het geanalyseerde gas stroomde weer terug in de spirometer. De aanwijstijd van de gasanalysator bedroeg 23 seconden voor 95% van de volle uitslag. In het spirometercircuit was een koolzuurabsorber opgenomen. De spirometer werd vóór de proef opgewarmd tot 31° C. Deze temperatuur werd tijdens de proef constant gehouden met behulp van een verwarmingsspiraal enerzijds en een koeler anderzijds welke beide in het circuit waren gebouwd. De temperatuur werd gemeten in de inspiratieslang.

De volumeverkleining van de spirometer tijdens de proef werd zo nauwkeurig mogelijk tegengegaan door een automatische zuurstoftoevoer welke gekoppeld was aan de ademhaling van de proefpersoon: bij iedere verkleining van het uitgangsvolume van de spirometer (inspiratie) stroomde zuurstof toe uit een andere spirometer totdat het oorspronkelijke volume van de spirometer weer was bereikt (expiratie).

Vóór en ná het ademen werd een gasmonster genomen uit de spirometerklok. Dit monster werd onderzocht volgens de methode van Scholander. Ieder experiment duurde 15 minuten. Alvorens aan de spirometer te worden aangesloten, rustten de proefpersonen eerst 10 minuten met het mondstuk reeds in de mond. Daarna werd de spirometerkraan omgedraaid. De proefpersonen werden onderzocht in half-liggende houding (semi-recumbent) en kregen de instructie zo rustig mogelijk te ademen.

Geregistreerd werden:

- a. het temperatuurverloop in de inspiratieslang tijdens de proef.
- b. het spirogram.
- c. de volumeverandering van de zuurstof-spirometerklok in de tijd.
- d. de verandering van de galvanometeruitslag van de gasanalysator tijdens de proef.

Wij vonden dat de temperatuur van de spirometer tijdens de experimenten goed te stabiliseren was met behulp van de koeler en de verwarmingsspiraal. Tussen het begin en het einde van het experiment was het temperatuurverschil nooit groter dan 0.1°C .

Tabel III toont de resultaten van de Scholander analyse van de gasmonsters welke uit de spirometer werden genomen.

TABEL III

Subject	Oxygen concentration in % (Scholander analysis)		Difference in oxygen concentration in % between before and after experiment
	before exp.	after exp.	
16	20.84	18.79	— 2.05
17	20.56	23.64	+ 3.08
18	20.73	18.94	— 1.79
19	20.80	22.83	+ 2.03
20	21.82	17.98	— 3.84
21	20.72	26.93	+ 6.21
22	20.88	22.60	+ 1.72
23	20.83	21.87	+ 1.04
Means	20.90	21.70	+ 0.80
S.D.	0.39	3.00	3.23
			$t = + 0.70$
			$0.4 < P < 0.6$

Table III. Comparison of oxygen concentration values in a spirometer using volume stabilization during rest.

Uit tabel III blijkt dat tijdens deze 8 experimenten de verandering van de zuurstofconcentratie binnen de spirometer altijd groter was dan 1%, variërend van een stijging met 6.21% tot een daling met 3.48%.

Met de t-toets van Student voor paren is geen statistisch significant systematisch verschil tussen beide reeksen waarnemingen aan te tonen. Belangrijker is echter dat de individuele verschillen vóór en ná ieder experiment groot kunnen zijn, hetgeen tot uitdrukking komt in de stan-

daarddeviatie van de gemeten verschillen in de zuurstofconcentratie vóór en ná het experiment (S.D. = 3.23).

Uit deze gegevens moet worden geconcludeerd dat in onze experimenten welke werden verricht bij normale proefpersonen in rust, de volumestabilisatie geen stabilisatie van de zuurstofconcentratie binnen de spirometer heeft gegeven.

Nu wij deze informatie hadden verkregen over de werking van de volumestabilisatie tijdens de rusttoestand van de proefpersoon, waren wij zeer geïnteresseerd in de resultaten van de volumestabilisatie tijdens arbeid.

Om dit te onderzoeken werd aan 10 gezonde proefpersonen een uitwendige belasting gegeven van 75 Watt gedurende 7 minuten op de fietsergometer van Lanooy. De proefpersonen waren tijdens de proef aangesloten op het boven beschreven spirometercircuit. Tabel IV toont van deze experimenten de resultaten.

TABEL IV

Subject	Oxygen concentration in % (Scholander analysis)		Difference in oxygen concentration in % between before and after experiment
	before exp.	after exp.	
24	20.74	17.66	— 3.08
25	20.91	17.73	— 3.18
26	20.70	15.05	— 5.65
27	20.78	22.02	+ 1.24
28	20.90	20.78	— 0.12
29	20.65	23.26	+ 2.61
30	20.75	23.24	+ 2.49
31	20.61	23.28	+ 2.67
32	20.77	17.73	— 3.04
33	20.87	21.21	+ 0.34
Means	20.77	20.20	— 0.57
S.D.	0.10	2.94	2.97
			t = — 0.60
			0.4 < P < 0.6

Table IV. Comparison of oxygen concentration values in a spirometer using volume stabilization during exercise.

Uit tabel IV blijkt dat in 8 van de 10 experimenten de verandering van zuurstofconcentratie groter was dan 1%, variërend van een stijging met 2.67% tot een daling met 5.65%.

Met de t-toets van Student voor paren is geen statistisch significant systematisch verschil tussen beide reeksen waarnemingen aan te tonen. Ook hier zijn de individuele verschillen in zuurstofconcentratie vóór en ná het experiment aanzienlijk. Hiervan getuigt de grote standaarddeviatie van de gemeten verschillen in zuurstofconcentratie vóór en ná het experiment ($S.D. = 2.97$). Uit de gegevens van tabel IV moet worden geconcludeerd dat in onze experimenten de volumestabilisatie geen zekere concentratiestabilisatie voor zuurstof in de spirometer tijdens arbeid heeft gegeven.

Schrijvend over enige methoden van volumestabilisatie zegt Tamme-ling (1958) dan ook: „Samenvattend kan worden geconcludeerd dat geen van de hier beschreven methoden voor volumestabilisatie volledig aan het gestelde doel beantwoordt”, en elders: „In wezen is een volumestabilisatie die gekoppeld is aan de adembewegingen foutief omdat de ademhaling binnen zeer ruime grenzen kan variëren, zonder dat de zuurstofopname noemenswaard verandert.” Meneely en Kaltreider (1949) pasten bij hun methode tot bepaling van het residuaalvolume eveneens volumestabilisatie toe. Zij schrijven echter: „It proved impossible to match the oxygen consumption of the subject perfectly in every instance and variation in oxygen concentration within the circuit from the beginning to the end of the rebreathing period introduced a small but detectable error, which unfortunately varied depending upon the concentration of helium.”

Indien men nu afstapt van de volumestabilisatie als middel om een concentratiestabilisatie voor zuurstof in de spirometer te verkrijgen, dan resteert alleen de mogelijkheid van een directe concentratiestabilisatie. Tot die conclusie kwamen ook Rossier, Bühlmann en Wiesinger (1958): „Besser wäre es, sich für die Steuerung der Sauerstoff-Nachlieferung nicht auf das unspezifische Volumen, sondern auf den Sauerstoffgehalt selbst zu stützen, um ihn konstant zu halten”.

B. *Concentratiestabilisatie*

Bij de concentratiestabilisatie analyseert men continu het gasmengsel in de spirometer. Toevoer van zuurstof naar de spirometer geschiedt dan op geleide van deze analyse.

1. Scherrer (1959) heeft met succes de zuurstofconcentratie in de spirometer gestabiliseerd op geleide van de stikstofconcentratie welke continu vervolgd werd met de stikstofmeter van Lilly. Het betrof hier dus een indirecte zuurstofconcentratiestabilisatie. Ofschoon Scherrer met deze methode goede resultaten wist te bereiken, blijft toch een

directe concentratiestabilisatie te prefereren boven een indirecte methode.

2. Door andere onderzoekers is een directe continue registratie van de zuurstofconcentratie beschreven:

a. Noyons (1935) gebruikte hiertoe de diaferometer. Bij de experimenten waarvan de resultaten vermeld zijn in de tabellen III t/m VI, hebben wij steeds een gasanalysator, analoog aan de diaferometer, in het circuit ingeschakeld. Aldus konden wij nagaan of de uitslag van de galvanometer van de gasanalysator veranderd was bij een (door Scholander-analyse bewezen) gelijk gebleven zuurstofconcentratie in de spirometer. Dit bleek inderdaad het geval te zijn en het verloop van de galvanometer was groter naarmate:

1. langer aan de spirometer werd geademd.
2. de zuurstofopname van de proefpersoon hoger was, hetgeen vooral tot uitdrukking kwam tijdens de inspanningsproeven.

Het verloop van de galvanometer bleek derhalve samen te hangen met de hoeveelheid zuurstof welke tijdens het experiment aan de spirometer was toegevoerd.

De verklaring hiervan is als volgt: de diaferometer resp. onze gasanalysator is geen specifieke zuurstofmeter, doch meet het warmtegeleidingsvermogen van een gasmengsel. Indien in dit gasmengsel (in de spirometer) de argonconcentratie steeds toeneemt tijdens een spirometrische bepaling ten gevolge van de toevoer van niet geheel zuivere zuurstof (hetgeen vrijwel altijd het geval is), dan zal de uitslag van de galvanometer van de gasanalysator verlopen; dit verloop zal groter zijn naarmate meer zuurstof is toegevoerd. Ten gevolge van deze eigenschap kan dit type gasanalysator niet gebruikt worden om de zuurstofconcentratie in een spirometer te stabiliseren: ook bij een gelijkblijvende zuurstofconcentratie verloopt de uitslag van de galvanometer ten gevolge van de toevoer van met argon verontreinigde zuurstof.

Een ander nadeel van de diaferometer resp. van de door ons gebruikte gasanalysator is de traagheid waardoor de zuurstoftoevoer achter de feiten aanloopt, zeker tijdens arbeid. De aanwijstijd van onze gasanalysator bedroeg 23 seconden voor 95% van de volle uitslag. Hierbij kwam nog ongeveer dezelfde tijd als lag-time in de toevoerbuis.

b. Rein heeft twee methoden aangegeven om de zuurstofconcentratie in een gasmengsel continu te vervolgen:

De eerste methode (1932, 1933) is gebaseerd op een differentiële flowmeting. Het te analyseren gas stroomt door een capillair waarin

halverwege een vaatje met absorbens (soda lime of pyrogallol) is geplaatst. Vóór en achter dit vaatje is in het capillair een gloeidraad aangebracht. De meting verloopt nu als volgt (b.v. voor zuurstof): eerst wordt door het capillair een zuurstofvrij gas gevoerd. De brug van Wheatstone, waarin de weerstand van de platinagloeidraden is geschaald, wordt in evenwicht gebracht. Vervolgens wordt het te analyseren zuurstofmengsel doorgeleid. Daar zuurstof in pyrogallol geabsorbeerd wordt, zal de gasflow vóór het absorbens-vaatje groter zijn dan achter het vaatje. Dit verschil in gasflow zal een verschil in temperatuur van de gloeidraden opleveren, waardoor het evenwicht in de brug van Wheatstone verstoord wordt. Deze verstoring is meetbaar en evenredig met de hoeveelheid geabsorbeerde zuurstof en dus, bij een quantitative absorptie, evenredig met de zuurstofconcentratie van het te analyseren gas.

De tweede methode (1944) berust op een differentiële viscositeitsmeting. De paramagnetische eigenschap van zuurstof heeft ten gevolge dat de viscositeit van een zuurstofhoudend gasmengsel verandert wanneer dit gasmengsel door een magnetisch veld gaat stromen. Deze viscositeitsverandering kan worden gemeten en is evenredig met de zuurstofconcentratie.

Beide methoden zijn omslachtig en technisch ingewikkeld. De quantitative snelle absorptie van zuurstof bij de eerste methode is zeer moeilijk. De geringe drukken welke bij de tweede methode gemeten worden geeft grote problemen. Bovendien wordt door de aanwezigheid van koolzuur de ijkcurve bij de tweede methode veranderd.

Om een goede concentratiestabilisatie voor zuurstof in een spirometer te verkrijgen, hebben wij gebruik gemaakt van de zuurstofelectrode. Het betreft hier een directe concentratiestabilisatie welke methodiek thans beschreven zal worden.

IV - 2. HET STABILISEREN VAN DE ZUURSTOFSPANNING IN EEN GESLOTEN ADEMSYSTEEM MET BEHULP VAN DE ZUURSTOFELECTRODE IN RUST EN TIJDENS ARBEID

Door dezelfde (8) proefpersonen welke genoemd zijn in Tabel III, pag. 64, werd gedurende 15 minuten geademd in een spirometer waarvan de eigenschappen zijn beschreven op pag. 63.

Thans werd echter, vlak bij de thermometer in de inspiratieslang, een zuurstofelectrode gestoken. De electrode was verbonden met een ver-

sterker waarop, na ijking van de electrode, direct het percentage zuurstof in de inspiratieslang kon worden afgelezen.

Vóór het experiment werd de spirometer weer opgewarmd tot 31°C waarna de temperatuur verder constant gehouden werd met behulp van de verwarmingsspiraal en de koeler. De spirometerklok werd gevuld met 4-5 liter lucht. Vóór en ná het experiment werd een gasmonster uit de spirometer genomen dat onderzocht werd volgens de methode van Scholander.

De zuurstoftoevoer naar de spirometer tijdens het experiment geschiedde vanuit een andere spirometerklok welke gevuld was met zuurstof. Deze toevoer werd zodanig met de hand geregeld dat de uitslag van de versterker gelijk bleef, ongeacht het uitgangsvolume van de spirometer.

In het spirometercircuit was wederom een gasanalysator opgenomen berustend op het principe van het warmtegeleidingsvermogen van gassen.

Geregistreerd werden:

- a. het spirogram.
- b. de volumeverandering van de zuurstofklok in de tijd.
- c. het verloop van de galvanometer van de gasanalysator.
- d. het temperatuurverloop in de inspiratieslang van het circuit.
- e. het verloop van de uitslag welke de galvanometer van de zuurstof-electrode-versterker aangaf.

Tabel V toont de resultaten van de Scholander analyses. Hieruit blijkt dat de verandering van de zuurstofconcentratie binnen de spirometer in 7 van de 8 experimenten kleiner was dan 0.5%. Ook naderhand, toen in verband met andere proeven nog enige proefpersonen werden onderzocht, werd dit percentage slechts bij hoge uitzondering overschreden, doch bleef altijd beneden 1% (zie hoofdstuk VI, tabel VIII, pag. 93). Met de t-toets van Student voor paren is geen statistisch systematisch verschil tussen beide reeksen waarnemingen aan te tonen. De individuele verschillen in zuurstofconcentratie vóór en ná het experiment zijn klein, hetgeen tot uitdrukking komt in de standaarddeviatie van de gemeten verschillen in zuurstofconcentratie vóór en ná het experiment (S.D. 0.26).

Om na te gaan of ook tijdens arbeid een goede concentratiestabilisatie met de electrode zou kunnen worden verkregen, werd aan dezelfde proef-

TABEL V

Subject	Oxygen concentration in % (Scholander analysis)		Difference in oxygen concentration in % between before and after experiment
	before exp.	after exp.	
16	20.04	20.25	+ 0.21
17	20.81	21.16	+ 0.35
18	20.80	20.75	— 0.05
19	20.72	20.86	+ 0.14
20	20.56	20.74	+ 0.18
21	21.12	21.76	+ 0.64
22	20.70	20.97	+ 0.27
23	20.78	20.54	— 0.24
Means	20.69	20.88	+ 0.19
S.D.	0.31	0.45	0.26
			t = + 2.03
			0.05 < P < 0.10

Table V. Comparison of oxygen concentration values in a spirometer using concentration stabilization with the catheter P_{O_2} electrode during rest.

TABEL VI

Subject	Oxygen concentration in % (Scholander analysis)		Difference in oxygen concentration in % between before and after experiment
	before exp.	after exp.	
24	21.00	20.74	— 0.26
25	20.81	20.88	+ 0.07
26	20.84	20.35	— 0.49
27	20.80	20.33	— 0.47
29	20.79	21.06	+ 0.27
30	20.83	21.50	+ 0.67
31	21.24	21.87	+ 0.63
32	20.76	20.52	— 0.24
33	20.89	21.70	+ 0.81
Means	20.88	20.99	+ 0.11
S.D.	0.15	0.58	0.51
			t = + 0.65
			0.4 < P < 0.6

Table VI. Comparison of oxygen concentration values in a spirometer using concentration stabilization with the catheter P_{O_2} electrode during exercise.

personen welke genoemd zijn in tabel IV, pag. 65 (behalve proefpersoon 28) een uitwendige belasting opgelegd van 75 Watt gedurende 7 minuten op de fietsergometer van Lanooy. Ook nu werd tijdens het experiment zuurstof naar de spirometer toegevoerd op geleide van de uitslag van de galvanometer van de zuurstofelectrode-versterker. Wederom werden gasmonsters vóór en ná het experiment uit de spirometer genomen en onderzocht volgens de methode van Scholander.

In tabel VI worden de resultaten van deze Scholander-analysen gegeven.

Uit tabel VI blijkt dat ook tijdens arbeid de verandering van de zuurstofconcentratie in de spirometer steeds kleiner was dan 1%. Er is wederom geen statistisch significant systematisch verschil tussen beide reeksen waarnemingen aan te tonen met de t-toets voor paren van Student. De individuele verschillen in zuurstofconcentratie vóór en ná het experiment zijn klein, tot uitdrukking komend in de standaarddeviatie van de gemeten verschillen in zuurstofconcentratie (S.D. = 0.51).

Wanneer wij nu de resultaten van de experimenten over de volumestabilisatie en concentratiestabilisatie samenvatten, dan ontstaat tabel VII.

TABEL VII

	Oxygen concentration in % (Scholander analysis)		Difference in oxygen concentration in % between before and after experiment
	before exp.	after exp.	
Volume stabilization in rest	Means 20.90 S.D. 0.39	21.70 3.00	+ 0.80 3.23
Concentration stabilization in rest	Means 20.69 S.D. 0.31	20.88 0.45	+ 0.19 0.26
Volume stabilization during exercise	Means 20.77 S.D. 0.10	20.20 2.94	— 0.57 2.97
Concentration stabilization during exercise	Means 20.88 S.D. 0.15	20.99 0.58	+ 0.11 0.51

Table VII. Comparison of results of volume and concentration stabilization in a spirometer during rest and exercise.

Uit tabel VII blijkt, dat de standaarddeviatie van de gemeten verschillen in zuurstofconcentratie vóór en ná ieder experiment bij volumestabilisatie groter is dan bij concentratiestabilisatie, zowel in rust als tijdens arbeid.

Wanneer de symmetrietoets van Wilcoxon wordt toegepast op de experimenten in rust (tabel III en tabel V) en op de experimenten tijdens arbeid (tabel IV en tabel VI), dan blijkt dat er een statistisch significant systematisch verschil bestaat tussen de verandering van de zuurstofconcentratie in de spirometer bij volumestabilisatie en de verandering van de zuurstofconcentratie in de spirometer bij concentratiestabilisatie; de verandering van de zuurstofconcentratie is bij volumestabilisatie significant groter dan bij concentratiestabilisatie:

in rust: $n = 8$; $T = 36$; $P = 0.008$

tijdens arbeid: $n = 9$; $T = 43$; $P = 0.008$.

Hieruit menen wij te mogen concluderen dat de zuurstofelectrode zowel in rust als tijdens arbeid een betere en meer betrouwbare zuurstofstabilisatie in een gesloten ademsysteem geeft dan de volumestabilisatie.

De nauwkeurige concentratiestabilisatie met de zuurstofelectrode kan worden toegepast bij twee veel voorkomende bepalingen:

- a. De spirometrische bepaling van de zuurstofopname. Hierover zal in het volgende hoofdstuk worden gesproken.
- b. De bepaling van het residuaal-volume met de gesloten helium-inwasmethode.

Indien bij deze methode zuurstof niet exact wordt bijgestabiliseerd, kan men twee fouten maken:

1. Door te veel of te weinig zuurstof bij te stabiliseren verandert het warmtegeleidingsvermogen van het gasmengsel in de spirometer. Hierdoor is het verloop van de uitslag van de gasanalysator tijdens de bepaling een resultante van een veranderende heliumconcentratie én van een veranderende zuurstofconcentratie, hetgeen een foutieve bepaling van het residuaalvolume kan opleveren. Deze fout is echter klein omdat het warmtegeleidingsvermogen van helium zeer veel groter is dan het warmtegeleidingsvermogen van zuurstof.
2. Als bij toepassing van volumestabilisatie te veel of te weinig zuurstof wordt bijgestabiliseerd, verandert het totale volume van het long-spirometersysteem waardoor de helium-concentratie verandert. Het verschil tussen de begin- en eindconcentratie van het helium in de spirometer is dan geen uitsluitende uitdrukking meer van de grootte van het residuaalvolume, maar ook van de verandering van het totale volume van het longspirometersysteem tijdens de bepaling van het residuaalvolume.

SAMENVATTING VAN HOOFDSTUK IV

Dit hoofdstuk houdt zich bezig met de problemen, welke samenhangen met de stabilisatie van de zuurstofconcentratie in een spirometer. Twee oplossingen van deze problemen werden besproken.

- a. Volumestabilisatie gaat uit van een onjuiste praemisse. Experimenteel blijkt de volumestabilisatie een onvoldoende stabilisatie van de zuurstofconcentratie te geven.
- b. Concentratiestabilisatie is theoretisch juist en blijkt experimenteel goede resultaten op te leveren.

HOOFDSTUK V

DE BEPALING VAN DE ZUURSTOFOPNAME IN EEN GESLOTEN ADEMSYSTEEM

V - 1. INLEIDING

Aan de bepaling van de zuurstofopname in een gesloten ademsysteem zijn specifieke moeilijkheden verbonden welke, indien zij niet adequaat worden opgelost, aanleiding kunnen geven tot grote fouten.

Daar de bekendheid met de absolute waarde van de zuurstofopname een van de voorwaarden is om andere grootheden te kunnen berekenen, zal het duidelijk zijn, dat foutieve bepalingen van de zuurstofopname kunnen leiden tot een onjuiste berekening van andere grootheden.

Als voorbeeld kan worden genoemd de berekening van het hartminuutvolume volgens de directe Fick-methode: een fout in de bepaling van de zuurstofopname leidt tot een evenredig grote fout in de berekening van het hartminuutvolume en, mitsdien, bij een mitraalstenose, tot een fout in de berekening van het mitraalostium en pulmonale vaatweerstand.

Een exacte bepaling van de zuurstofopname is dus een dringende en noodzakelijke voorwaarde in de diagnostiek en therapie van cardio-pulmonale aandoeningen.

Om de zuurstofopname te bepalen staan ons in het algemeen twee methodieken ten dienste:

- a. De bepaling in een open ademsysteem. De proefpersoon ademt hierbij een zekere tijd kamerlucht in en expireert in een Douglaszak. Na afloop wordt het gasvolume in de zak gemeten; bovendien wordt in dit gasvolume de zuurstof- en koolzuurconcentratie bepaald.

Nu geldt in het algemeen:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_I \times F_{IO_2} - \dot{V}_E \times F_{EO_2} \quad (\text{S.T.P.D.}) \quad (1)$$

Hierin is:

\dot{V}_{O_2} de zuurstofopname tijdens de bepaling

\dot{V}_I het geïnspireerde gasvolume tijdens de bepaling
 F_{IO_2} de zuurstoffractie in de inademingslucht
 \dot{V}_E het geëxpireerde gasvolume tijdens de bepaling
 F_{EO_2} de zuurstoffractie in het gasmengsel in de Douglasszak.

In deze formule is, na analyse van de Douglasszak, alleen V_I onbekend.

Men stelt nu dat de netto stikstofuitwisseling tijdens de bepaling gelijk aan nul is: dit wil zeggen dat tijdens de bepaling evenveel stikstof in het lichaam is opgenomen als door het lichaam is afgegeven. In formule uitgedrukt:

$$\dot{V}_{N_2} = \dot{V}_I \times F_{IN_2} - \dot{V}_E \times F_{EN_2} = 0 \quad (2)$$

Hierin is:

\dot{V}_{N_2} de stikstofstofwisseling tijdens de bepaling
 F_{IN_2} de stikstoffractie in de inademingslucht
 F_{EN_2} de stikstoffractie in het gasmengsel in de Douglasszak.

Uit vergelijking (2) kan \dot{V}_I worden berekend en worden ingevoerd in formule (1) waardoor de zuurstofopname te berekenen is.

Uit bovenstaande berekening volgt, dat voor het bepalen van de zuurstofopname in een open systeem, een volumebepaling van de gaszak nodig is alsmede een chemische analyse van de inhoud van de zak. Dit is tijdrovend en er is gespecialiseerd personeel voor nodig. Tenslotte moet nogal wat rekenwerk worden verricht om het exacte getal van de zuurstofopname te verkrijgen.

- b. De bepaling in een gesloten ademsysteem. Hiervoor wordt meestal een spirometer gebruikt. De spirometrische bepaling is eenvoudig, direct afleesbaar en er is geen chemische analyse voor nodig. Er moet echter wel op een aantal bijzonderheden worden gelet waarover in dit hoofdstuk zal worden gesproken.

Men kan bij de bepaling van de zuurstofopname in een gesloten spirometercircuit 3 wegen bewandelen.

- a. Bepaling van de zuurstofopname in een spirometer welke gevuld is met 100% zuurstof.

- b. Bepaling van de zuurstofopname in een spirometer welke gevuld is met lucht, zonder zuurstof bij te stabiliseren.
- c. Bepaling van de zuurstofopname in een spirometer welke gevuld is met lucht, met toepassing van zuurstofstabilisatie.

ad a.

Bepaling van de zuurstofopname in een spirometer welke gevuld is met 100% zuurstof.

Als men de spirometer vult met 100% zuurstof, kan het ontstaan van hypoxie door een dalende zuurstofconcentratie in de spirometer voorkomen worden tijdens de spirometrische bepaling van de zuurstofopname. Het gebruik van 100% zuurstof in de spirometer bij de bepaling van de zuurstofopname kan echter een exacte meting belemmeren. Onderstaande redenering maakt dit duidelijk:

Wanneer men een proefpersoon laat ademen in een spirometer welke gevuld is met zuurstof, dan lijkt het aannemelijk te mogen stellen dat de volumeverkleining van het spirometercircuit tijdens de proef een gevolg is van de zuurstofconsumptie van de proefpersoon indien andere oorzaken van een volumeverandering van het spirometercircuit (zie pag. 60 e.v.) kunnen worden uitgesloten. Dit is echter niet geheel juist. Immers:

1. Bij inademen van 100% zuurstof zal in het lichaam meer zuurstof fysisch worden opgelost dan bij het inademen van kamerlucht. Moll en Bartels (1960) schatten deze hoeveelheid zuurstof welke bij zuurstof-ademen extra in de weefsels kan worden opgelost op 30% van de hoeveelheid stikstof welke onder deze omstandigheden wordt uitgewassen.

Aan de publicatie van Moll en Bartels ontleen wij fig. 23.

Uit fig. 23 blijkt, dat bij het inademen van kamerlucht ongeveer 100 ml zuurstof in de weefsels is opgelost. Bij inademen van zuurstof stijgt deze hoeveelheid tot ongeveer 400 ml, een verschil derhalve van ongeveer 300 ml. Dit volume zuurstof wordt weliswaar in het lichaam opgenomen, maar kan toch niet tot de zuurstofopname in strengere zin worden gerekend, omdat het niet deelneemt aan het metabolisme, doch, na verlaging van de zuurstofconcentratie in de inademingslucht, het lichaam weer verlaat.

2. Bij het inademen van zuurstof zal er een hoeveelheid stikstof uit de weefsels vrijkomen welke tevoren daarin was opgelost. Deze hoe-

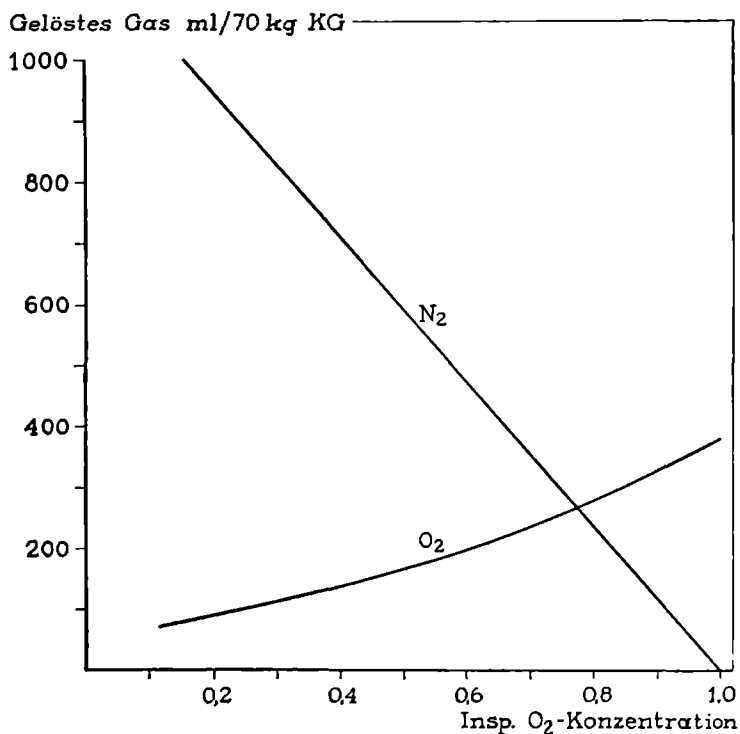


Fig. 23. Oxygen and nitrogen volumes physically dissolved in human tissues at different inspiratory oxygen concentrations. (From: Moll, W., Bartels, H.: Eine kritische Prüfung der offenen und geschlossenen Methode zur Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs nach Veränderung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration, Pflügers Arch. Ges. Physiol. 271, 583-594 (1960).

veelheid stikstof komt in de spirometer terecht en maskeert aldus een gedeelte van de zuurstofopname.

Behnke, Thomas en Shaw (1935) berekenden de stikstofuitwas bij inademen van zuurstof en vonden waarden van 181-247 ml voor de eerste 7 minuten van het zuurstofademen. Hierbij bleek dat de hoeveelheid stikstof welke in het lichaamswater is opgelost sneller uitgewassen wordt dan de hoeveelheid stikstof welke in het lichaamsvet is opgelost; de oplosbaarheid van stikstof in het lichaamsvet is 5-6 x zo groot als de oplosbaarheid van stikstof in lichaamswater. Omdat het lichaam echter voor het grootste gedeelte uit water bestaat, is toch de hoeveelheid stikstof welke in het lichaamswater is opgelost

onder normale omstandigheden vrijwel evengroot als de hoeveelheid stikstof welke in het lichaamsvet is opgelost (400 ml resp. 440 ml). Darling, Cournand, Mansfield en Richards (1940) vonden bij zuurstofademen een stikstofuitwas van gemiddeld 220 ml in de eerste 7 minuten. Adipositas en niet basale condities verhoogden deze hoeveelheid tot 300 ml.

3. Bij inademen van zuurstof zal er een zekere hoeveelheid zuurstof in het bloed extra worden opgelost terwijl bovendien een bepaalde hoeveelheid zuurstof chemisch aan haemoglobine zal worden gebonden indien bij het inademen van kamerlucht een arteriële zuurstofonderverzadiging bestond, welke niet berustte op een anatomische rechts-links shunt.

Volgens Farhi en Rahn (1955) bedraagt de hoeveelheid zuurstof welke bij normale proefpersonen, zonder hypoxie, bij zuurstofademen extra in het bloed kan worden opgenomen ongeveer 100 ml; hiervoor zijn 2 minuten nodig. Bij hypoxie kan, afhankelijk van de ernst van de toestand nog 100-300 ml zuurstof aan haemoglobine worden gebonden wanneer overgeschakeld wordt van het ademen van kamerlucht naar het ademen van zuurstof.

4. Van een hoge zuurstofconcentratie in de inademingslucht gaat een invloed uit op de ademhaling zelf waardoor gemeten wordt in een toestand welke verschillend is van de toestand welke bestond toen de proefpersoon kamerlucht ademde. Comroe en Dripps (1950) vonden een tweeledig effect van zuurstof op de ademhaling: gedurende de eerste twee minuten van het zuurstofademen vonden zij een ademdepressie, na twee minuten vonden zij een ademstimulatie. Knipping et al. spreken van een „Atmungs-Beruhigung” tijdens zuurstofademen (1960). Dejours (1962, 1963) heeft gewezen op de stimulerende rol welke de chemoreceptoren bij normoxie en niet alleen bij hypoxie spelen bij de ademhalingsregulatie. Hij toonde dit aan enerzijds door de registratie van impulsen in de afferente banen afkomstig van de chemoreceptoren bij katten, anderzijds door het onderzoek van het effect op de ademhaling van één of twee teugen zuurstof bij de mens („single-breath”, „double-breath” oxygen test). Met deze test bleek dat de ventilatie met 10% afnam, nadat 10 seconden tevoren zuurstof was ingeademd. Bij hypoxische toestanden is de afname van de ventilatie bij de test veel groter; bij hyperoxie boven 170 mm Hg echter treedt er geen afname van de ventilatie bij de test meer op. Dejours stelt dan ook dat uit vele onderzoekingen is gebleken dat de prikkeldrempel van de chemo-

receptoren bij de mens ligt tussen 100 mm Hg en 170 mm Hg zuurstofspanning in het arteriële bloed.

Wanneer zuurstof langere tijd wordt ingeademd, dan kan de ademdepressie welke aanvankelijk ontstond, door secundaire mechanismen overgaan in een lichte hyperventilatie. Daarom moet de oxygentest van Dejours ook beperkt blijven tot het inademen van enige (1-2) teugen zuurstof.

De ademhalingsdepressie welke onder invloed van een verhoogde zuurstofspanning in de inademingslucht kan ontstaan, kan ernstige vormen aannemen bij emphysematici met hypoxie omdat dan de chemoreceptoren prikkel tot ademen uitvalt welke prikkel de enige stimulans tot ademen in deze situatie vertegenwoordigt daar het ademcentrum op koolzuur niet meer reageert.

Uit bovenstaande redenering mag men concluderen dat bij de spirometrische bepaling van de zuurstofopname waarbij de spirometer gevuld wordt met zuurstof, de volumeverkleining van de spirometer zeker niet alleen de zuurstofopname van de proefpersoon representeert, maar dat deze verkleining een resultante is van een aantal, elkander soms tegenwerkende factoren. Bovendien verschilt de toestand waarin men verkeert tijdens het ademen van zuurstof principieel van de toestand waarin men zich bevindt tijdens het ademen van kamerlucht: het ademhalingspatroon kan geheel veranderen. Om deze veranderde situatie te verkrijgen is het trouwens niet nodig om 100% zuurstof te laten ademen: kleinere veranderingen van de zuurstofconcentratie in de inademingslucht kunnen al merkbare fysiologische veranderingen oproepen. Derhalve menen wij te moeten stellen dat de berekening van de zuurstofopname uit de helling van het spirogram onjuist is als de spirometer met 100% zuurstof is gevuld, tenzij bij iedere bepaling kan worden aangetoond dat bovengenoemde factoren geen noemenswaardige rol spelen of elkander compenseren.

ad b.

Bepaling van de zuurstofopname in een spirometer welke gevuld is met lucht, zonder zuurstof bij te stabiliseren.

Het spreekt vanzelf dat deze methode niet kan worden toegepast tenzij voor het maken van een kort spirogram in een grote spirometer. In alle andere gevallen bestaat het gevaar van een hypoxie tijdens de bepaling, waardoor ongewenste reacties kunnen worden opgeroepen. Overigens kan worden verwezen naar hetgeen hierover op pag. 58 is geschreven.

ad c.

Bepaling van de zuurstofopname in een spirometer welke gevuld is met lucht, met toepassing van zuurstofstabilisatie.

Als men in een spirometer de zuurstofconcentratie wil stabiliseren, kan men gebruik maken van een volumestabilisatie of van een directe concentratiestabilisatie.

Wij hebben in het vorige hoofdstuk gezien dat de volumestabilisatie, zowel in rust als tijdens arbeid, geen zekere en betrouwbare concentratiestabilisatie voor zuurstof kan geven. Dit heeft consequenties voor de bepaling van de zuurstofopname. Immers, bij de toepassing van volumestabilisatie stelt men de aan de spirometer toegevoerde hoeveelheid zuurstof gelijk aan de zuurstofopname van de proefpersoon. Als echter, bij toepassing van volumestabilisatie, de zuurstofconcentratie om welke reden dan ook in de spirometer verandert (hetgeen blijkens het vorige hoofdstuk niet zeldzaam is), dan is er blijkbaar een hoeveelheid zuurstof in de spirometer gestroomd welke niet overeenkwam met de zuurstofopname van de proefpersoon en dan bepaalt men de zuurstofopname derhalve verkeerd. Een voorbeeld kan dit verduidelijken: de spirometer welke wij in onze experimenten gebruikten, had een inhoud van 20 liter. Een toename van de zuurstofconcentratie van 1% betekent dan dat 200 ml zuurstof ten onrechte aan de spirometer is toegevoerd, waardoor de zuurstofopname 200 ml te hoog wordt berekend over de tijd dat in de spirometer is geademd.

Deze fout is niet zeldzaam, integendeel: een verandering van de zuurstofconcentratie van 1% of meer is, blijkens het vorige hoofdstuk, een frequent voorkomend verschijnsel.

Hieraan moet worden toegevoegd dat de volumestabilisatie nooit informatie kan geven over de concentratiestabilisatie, zelfs niet in die gevallen waarin met de volumestabilisatie inderdaad een goede concentratiestabilisatie werd bereikt.

De bepaling van de zuurstofopname met gebruik van volumestabilisatie is dus niet alleen vaak onjuist, maar bovendien altijd onzeker. Terloops moet nog worden vermeld, dat een niet-constante zuurstofconcentratie in de spirometer een aantal factoren kan oproepen (stikstofuitwas, fysisch oplossen van zuurstof, invloed op de ademhaling, zie hiervoor pag. 76 e.v.) welke de bepaling van de zuurstofopname extra onzeker maken.

Tot welke moeilijkheden de volumestabilisatie bij de bepaling van de zuurstofopname kan leiden, tonen ons de spirogrammen van een aantal normale proefpersonen.

Fig. 24 toont een voorbeeld van een vrijwel volmaakte volumestabilisatie: boven in de figuur ziet men een zeer regelmatig spirogram; onder het spirogram ziet men een van links naar rechts schuin oplopende lijn welke de verkleining van de spirometerklok gevuld met zuurstof voorstelt resp. de toegevoerde hoeveelheid zuurstof tijdens de bepaling aangeeft. Uit de helling van deze lijn is de zuurstofopname van deze proefpersoon goed te berekenen, hetgeen bevestigd wordt door de goede concentratiestabilisatie welke met de volumestabilisatie in dit geval is bereikt: vóór het ademen was de zuurstofconcentratie in de spirometer 20.81%, ná het ademen 21.04%; beide bepalingen werden verricht volgens de methode van Scholander.

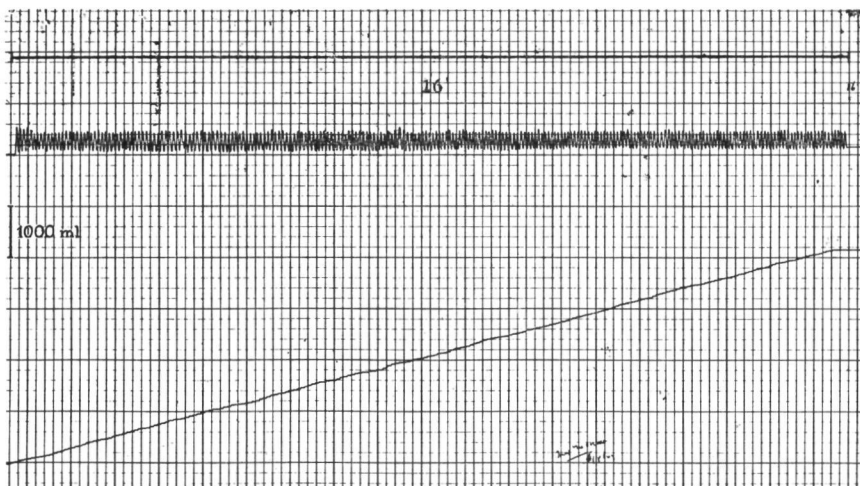


Fig. 24. Demonstration of a correct volume stabilization: regular spirogram and regular oxygen line.

De situatie wordt echter geheel anders, als men het spirogram afgebeeld in fig. 25 moet beoordelen. Ook dit spirogram is van een gezonde proefpersoon afkomstig. Fig. 25 toont een volkomen onregelmatig spirogram en een onregelmatig verlopende zuurstoflijn. Uit de helling van deze lijn, indien deze al getrokken zou kunnen worden, is de zuurstofopname niet met enige zekerheid te berekenen. Ook kan men het verschil tussen de begin- en eindstand van de zuurstofspirometerklok niet gebruiken om een gemiddelde zuurstofopname te berekenen, omdat men bij volumestabilisatie niet is ingelicht omtrent de eindconcentratie van zuurstof in de spirometer. Dit zou in dit geval ook inderdaad verkeerd zijn geweest, omdat, volgens de Scholander analyse, de zuurstofconcentratie tijdens de bepaling opgelopen was van 20.93% tot 25.43%.

Dit is in 10 minuten een toename van 4.50%; rekening houdende met het uitgangsvolume van de spirometer, zou de zuurstofopname in rust ongeveer 85 ml per minuut te hoog berekend zijn!

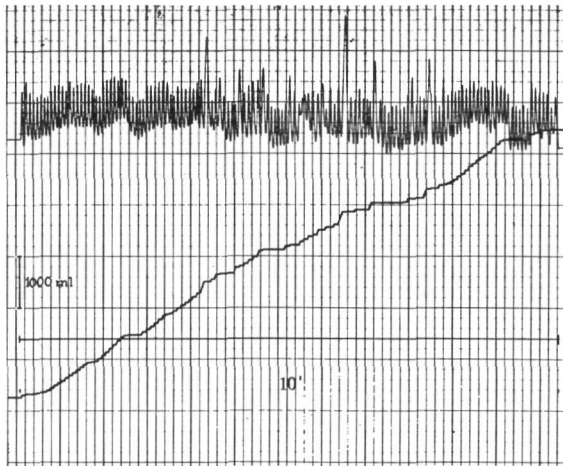


Fig. 25. Demonstration of an incorrect volume stabilization: irregular spirogram and irregular oxygen line. Calculation of oxygen consumption is impossible. The oxygen concentration during the experiment changed by 4.50 vol %.

Fig. 26 toont hetzelfde beeld als fig. 25: een onregelmatig spirogram met een onregelmatig verlopende zuurstoflijn. Ook in dit geval is de berekening van de zuurstofopname uit de helling van de zuurstoflijn illusoir. Wederom mag het verschil tussen de begin- en eindstand van de zuurstofklok niet worden aangewend om de gemiddelde zuurstofopname te berekenen omdat de eindconcentratie van de zuurstof in de spirometer onbekend is. Dit is in dit geval erg jammer omdat achteraf door Scho-lander analyse blijkt dat de zuurstofconcentratie in de spirometer tijdens de bepaling vrijwel constant gebleven is: begin 21.03%, eind 21.07%, zodat de begin- en eindstand van de zuurstofklok wel gebruikt had kunnen worden om de gemiddelde zuurstofopname te berekenen. Kennelijk wisselen in dit voorbeeld perioden van te grote zuurstoftoevoer nauwkeurig af met perioden van te lage zuurstoftoevoer. Dit kan men echter op een spirogram nooit aantonen!

Een andere moeilijkheid laat fig. 27 zien. In deze figuur wordt een regelmatig spirogram en een goede zuurstoflijn getoond. Uit deze zuurstoflijn is een zuurstofopname te berekenen. Toch doet de grote helling van de zuurstoflijn direct vermoeden dat er iets verkeerd is gegaan tijdens

de bepaling: een dergelijke grote zuurstoftoevoer naar de spirometer kan niet worden verklaard uit de zuurstofopname in rust van de proefpersoon.

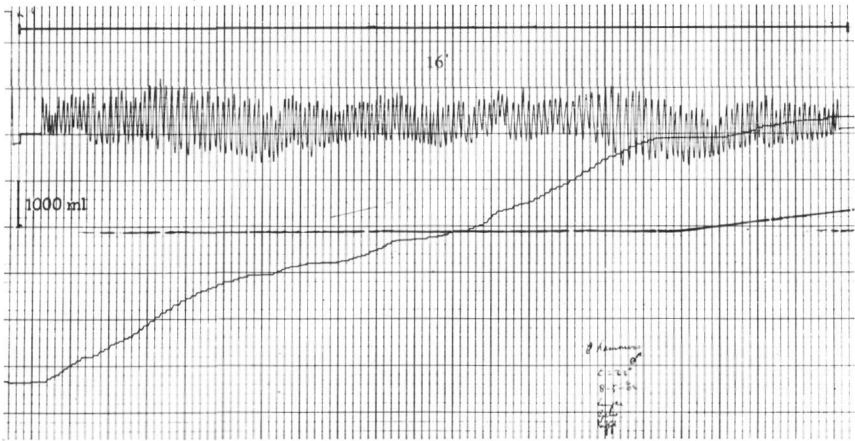


Fig. 26. Demonstration of an incorrect volume stabilization: irregular spirogram and irregular oxygen line. Calculation of oxygen consumption impossible. The oxygen concentration during the experiment changed by 0.04 vol %.

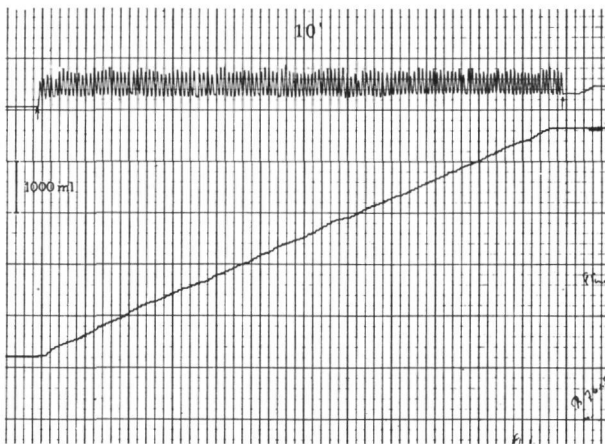


Fig. 27. Demonstration of volume stabilization with leakage in the system. The slope of the oxygen line is too steep. The oxygen concentration during the experiment changed by 6.38 vol %.

Speciaal zou hier gedacht kunnen worden aan een lek van binnen naar buiten het systeem. Wij konden dit lek echter niet vinden. De enige verklaring welke wij voor de grote helling van de zuurstoflijn konden vinden was de dubbelzijdige trommelvliesperforatie van de (gezonde!) proefpersoon, waardoor wellicht gas uit de spirometer kon ontsnappen.

In dit geval bleek dus duidelijk uit de grote helling van de zuurstoflijn dat er iets verkeerd was gegaan tijdens de bepaling hetgeen later bevestigd werd door de Scholander analyse: vóór het ademen bedroeg de zuurstofconcentratie in de spirometer 21.03%, ná het ademen 27.41%. Men kan zich echter afvragen of men bij een geringere helling van de zuurstoflijn ook argwaan zou hebben gekregen; of zou men de zuurstoflijn als zodanig geaccepteerd hebben waarvan een onjuiste bepaling van de zuurstofopname het gevolg zou zijn geweest?

Uit bovenstaande experimenten en spirogrammen mag men concluderen dat het berekenen van de zuurstofopname met behulp van volumestabilisatie slechts dan een exact getal kan opleveren indien met de volumestabilisatie een concentratiestabilisatie voor zuurstof kan worden bereikt. Ofschoon aan deze voorwaarde soms inderdaad wordt voldaan, blijft men daarover toch in een individueel geval in het duister tasten.

Daarom pasten wij bij de spirometrische bepaling van de zuurstofopname een zuurstofconcentratiestabilisatie toe met de zuurstofelektrode. Hierover zal in de volgende paragraaf worden gesproken.

V - 2. DE BEPALING VAN DE ZUURSTOFOPNAME IN EEN GESLOTEN ADEMSYSTEEM MET BEHULP VAN DE ZUURSTOFELECTRODE IN RUST EN TIJDENS ARBEID

Uit de voorafgaande inleiding is gebleken dat voor de spirometrische bepaling van de zuurstofopname waarbij de spirometer met kamerlucht gevuld wordt, de stabilisatie van de zuurstofconcentratie binnen de spirometer een noodzakelijke voorwaarde is. Indien men aan deze voorwaarde kan voldoen, dan zal de hoeveelheid zuurstof welke tijdens de bepaling aan de spirometer wordt toegevoerd, tevens de zuurstofopname van de proefpersoon voorstellen, ongeacht de volumeveranderingen welke in het long-spirometersysteem tijdens de bepaling zijn opgetreden.

Wij hebben in hoofdstuk IV gezien, dat het zeer goed mogelijk is de zuurstofconcentratie binnen de spirometer te stabiliseren met behulp van de zuurstofelektrode. Het moet derhalve mogelijk zijn de zuurstofopname spirometrisch nauwkeurig te bepalen, gebruik makende van de zuurstofelektrode.

In hoofdstuk IV is aangetoond dat een volumestabilisatie van het spirometercircuit nog geen stabilisatie van de zuurstofconcentratie behoeft te betekenen. Omgekeerd kan men verwachten dat een concentratiestabilisatie niet noodzakelijk aanleiding geeft tot een volumestabilisatie. Dit laatste blijkt uit het spirogram, afgebeeld in fig. 28.

Men ziet uit het spirogram in fig. 28 dat ondanks een volkomen onregelmatig spirogram een goede zuurstoflijn kan worden verkregen. Deze zuurstoflijn stelt de volumeverkleining voor van een spirometer gevuld met zuurstof. Deze zuurstof werd toegevoerd naar de spirometer waarin de proefpersoon ademde. De zuurstoftoevoer werd op geleide van de uitslag van de zuurstofelectrode (welke in de inspiratieslang was gestoken) zodanig geregeld dat de zuurstofconcentratie in de inspiratieslang van de spirometer constant bleef (concentratiestabilisatie met de zuurstofelectrode, zie pag. 68 e.v.).

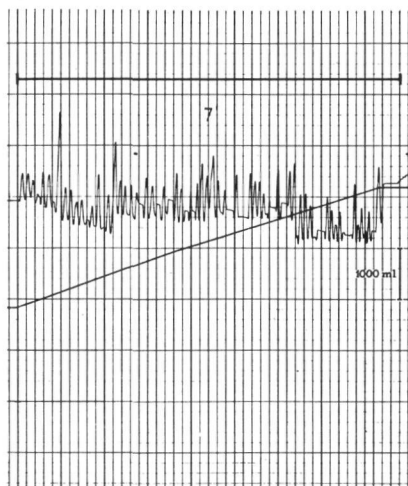


Fig. 28. Demonstration of concentration stabilization with catheter P_{O_2} electrode: an irregular spirogram and regular oxygen line.

In het geval, afgebeeld in fig. 28, was het verloop van de zuurstofconcentratie tijdens de bepaling 0.09% (Scholander analyse). Uit de helling van de zuurstoflijn in fig. 28 is de zuurstofopname snel en betrouwbaar te berekenen. Doch zelfs indien de zuurstoflijn niet geheel recht zou verlopen, dan zou toch uit de begin- en eindstand van de zuurstofklok de gemiddelde zuurstofopname gedurende het experiment kunnen worden berekend daar men geïnformeerd is over de zuurstofconcentratie in de spirometer aan het begin en het einde van de bepaling.

Om na te gaan of met deze methode van bepaling van de zuurstofopname reproduceerbare resultaten konden worden bereikt, werd bij een proefpersoon de zuurstofopname enige keren achtereenvolgend, telkens gedurende een kwartier bepaald. Bij twee experimenten ('s morgens) werd de zuurstofopname 3 keer achtereenvolgend bepaald, bij 1 experiment ('s middags) werd de zuurstofopname 2 keer achtereenvolgend bepaald.

Het resultaat was als volgt:

	zuurstofopname (ml/min)
1e experiment ('s morgens)	355
	344
	333
2e experiment ('s middags)	433
	422
3e experiment ('s morgens)	322
	322
	344

Men kan berekenen dat de bepaling van de zuurstofopname bij deze experimenten op 6% reproduceerbaar was.

Men kan zich afvragen waarom bij deze experimenten de zuurstofopname niet vaker achtereen is bepaald dan maar twee of drie keer, om aldus een beter inzicht te kunnen krijgen over de reproduceerbaarheid van de resultaten van de methode.

Hiertegen zijn enige bezwaren aan te voeren:

1. Een belangrijk bezwaar vormt de lange tijdsduur van het experiment. Een half uur of drie kwartier ademen in een spirometer is bijzonder vervelend voor de proefpersoon. Hierdoor kan de zuurstofopname van de proefpersoon veranderen, waardoor men geen inzicht kan verkrijgen in de reproduceerbaarheid van de resultaten van een meetmethode, maar wel in de variatie van de zuurstofopname van de proefpersoon. Ook is het mogelijk dat de proefpersoon tijdens de spirometrische bepaling steeds rustiger wordt; wij zagen zelfs een proefpersoon in slaap vallen. Dat hierdoor de zuurstofopname verandert is niet onwaarschijnlijk.
2. Zelfs indien de proefpersoon het onderzoek niet vervelend vindt of slaperig wordt kan men toch schommelingen in respiratoire parameters ontmoeten. Hierop is door Lenfant gewezen (1967). Hij vond bij normale proefpersonen ritmische schommelingen in ademvolume, ademfrequentie, ademminuutvolume en eind-expiratoire gasconcentraties. Deze ritmische schommelingen waren ook aan te tonen in de partiële gasspanningen van zuurstof, koolzuur en stikstof in het arteriële bloed. Bij nadere analyse bleken in deze ritmische schommelingen drie frequenties aanwezig te zijn:
 - a. een snelle frequentie: om de 2-6 ademhalingen
 - b. een matig snelle frequentie: om de 25-30 ademhalingen
 - c. een langzame frequentie: om de 150-200 ademhalingen.

Het zal duidelijk zijn, dat deze periodieke schommelingen in respiratoire parameters het aantonen van de reproduceerbaarheid van een meetmethode ernstig in de weg kunnen staan.

Tenslotte merken wij nog op dat, in verband met andere proefnemingen, bij 3 andere proefpersonen de zuurstofopname met deze methode enige keren achtereen werd bepaald (zie hoofdstuk VI, tabel IX); steeds bleek de reproduceerbaarheid binnen 6% te liggen.

Bij de bepaling van de zuurstofopname door stabilisatie van de zuurstofconcentratie met behulp van de zuurstofelektrode, verdienen enige punten de aandacht:

- a. Bij deze methode is het niet noodzakelijk dat het spirometercircuit absoluut lekvrij is, in tegenstelling tot de methode waarbij volumestabilisatie wordt toegepast waarbij het systeem absoluut lekvrij moet zijn om grote fouten in de bepaling van de zuurstofopname te voorkomen. Immers, het verdwijnen of toestromen van een bepaalde hoeveelheid kamerlucht uit of in de spirometer door lekkage, heeft geen invloed op de hoeveelheid zuurstof welke moet worden toegevoerd om de zuurstofconcentratie in het circuit constant te houden; deze toe te voeren hoeveelheid zuurstof wordt alleen bepaald door de hoeveelheid *zuurstof* welke uit het systeem is verdwenen (= zuurstofopname van de proefpersoon) en niet door de uit het systeem verdwenen hoeveelheid *kamerlucht*.

Een veranderend volume van het longspirometersysteem tijdens de bepaling van de zuurstofopname heeft bij de concentratiestabilisatie geen invloed op de toe te voeren hoeveelheid zuurstof mits de menging van de toegevoerde hoeveelheid zuurstof met de in de spirometer aanwezige kamerlucht onmiddellijk plaats vindt, zodat uitsluitend kamerlucht kan weglekken en geen zuurstof.

- b. Daar de output van de zuurstofelektrode mede bepaald wordt door de temperatuur, moet tijdens de bepaling van de zuurstofopname de temperatuur in de spirometer constant gehouden worden als de elektrode in het spirometercircuit (inspiratieslang) wordt gestoken. Men kan echter ook continu gas uit de spirometer afzuigen, door de elektrode laten analyseren en vervolgens weer terugvoeren in de spirometer. Als de elektrode ver genoeg van de spirometer geplaatst wordt, kan men onafhankelijk van de temperatuur van de spirometer zuurstof bijstabiliseren.
- c. Het viel ons steeds op, dat het regelen van de zuurstoftoevoer zeer eenvoudig met de hand was te doen op geleide van de uitslag van de

galvanometer van de versterker. Binnen twee tot drie minuten was meestal een steady state bereikt en behoeft de zuurstoftoevoer niet meer gewijzigd te worden. Alleen wanneer de proefpersoon lange adempauzen had, zag men tijdens de adempauze de zuurstofconcentratie in de spirometer oplopen als een continue zuurstofstroom werd gebruikt.

- d. Tijdens de bepaling wordt geen 100% zuurstof toegevoerd, maar altijd een lager percentage omdat zuurstof altijd verontreinigd is met andere gasen (stikstof, waterstof, edelgasen). De volumeverkleining van de zuurstofklok geeft dus niet geheel exact de zuurstofopname weer. Dit bezwaar is voor volumestabilisatie en concentratiestabilisatie verschillend. Bij goede volumestabilisatie met onzuivere zuurstof zal de bepaling van de zuurstofopname juist kunnen zijn en zal de zuurstofopname gelijk zijn aan het volumeverlies van de zuurstofklok: de zuurstofconcentratie van de spirometer waarin de proefpersoon ademt, zal hierbij tijdens de bepaling gaan dalen. Bij concentratiestabilisatie zal de zuurstofconcentratie in de spirometer waarin geademd wordt per definitionem gelijk blijven tijdens de bepaling; de zuurstofopname zal bij gebruik van onzuivere zuurstof bij concentratiestabilisatie echter te hoog worden berekend. Deze fout in de berekening kan gemakkelijk gecorrigeerd worden door een eenmalig onderzoek op de zuiverheid van de zuurstof welke toegevoerd wordt.
- e. Ademniveauwisselingen kunnen ook bij de bepaling van zuurstofopname met concentratiestabilisatie een rol spelen. Indien de proefpersoon zijn ademniveau naar beneden verlegt, dan betekent dit dat er een hoeveelheid alveolaire lucht in de spirometer komt. In deze alveolaire lucht is de zuurstofconcentratie lager dan in de kamelucht welke in de spirometer aanwezig is, zodat een hoeveelheid zuurstof in de spirometer moet stromen om dit concentratieverschil op te heffen. Deze hoeveelheid zuurstof wordt wel als zuurstofopname gemeten maar kan niet als zuurstofopname worden beschouwd. Het zal duidelijk zijn dat het ademniveau wel zeer sterk naar beneden verlegd moet worden om hiervan een merkbare invloed op de zuurstofstabilisatie te kunnen zien, zeker wanneer in een grote spirometer gewerkt wordt.

Het verleggen van het ademniveau naar boven heeft bij concentratiestabilisatie geen invloed op de uitslag van de bepaling van de zuurstofopname.

Het bleek zeer eenvoudig te zijn om ook tijdens arbeid de zuurstof-

opname spirometrisch te bepalen met behulp van de zuurstofelectrode.

Bij 9 gezonde proefpersonen bepaalden wij de zuurstofopname tijdens een uitwendige belasting van 75 Watt gedurende 7 minuten op de fietsergometer van Lanooy.

De volgende waarden werden gevonden:

	zuurstofopname (ml/min)
Proefpersoon 1	1240
2	1350
3	1440
4	1440
5	1360
6	1320
7	1420
8	1400
9	1520

Men ziet een vrij grote spreiding in de zuurstofopname bij deze proefpersonen. Hierbij moet bedacht worden dat twee proefpersonen, n.l. proefpersoon 1 en 9 vrij sterk verschillen: proefpersoon 1 was een meisje van 19 jaar met een lichaamsgewicht van 60 kg, terwijl proefpersoon 9 een man was van 40 jaar, lengte 2 meter, gewicht 95 kg. Indien men deze twee uitersten buiten beschouwing laat, dan berekenen wij de gemiddelde zuurstofopname bij de overige 7 proefpersonen op 1380 ± 60 ml per minuut, hetgeen in overeenstemming is met de normaal waarde welke door Durand wordt opgegeven (1959).

Wij mogen derhalve concluderen dat de bepaling van de zuurstofopname in een gesloten spirometersysteem exact en eenvoudig met behulp van de zuurstofelectrode is te verrichten, zonder dat ademniveauwisselingen van de proefpersoon en andere veranderingen in het longspirometersysteem tijdens de bepaling veel invloed kunnen uitoefenen.

SAMENVATTING VAN HOOFDSTUK V

Dit hoofdstuk bespreekt de moeilijkheden betreffende de bepaling van de zuurstofopname in een spirometer alsmede de oplossing van deze moeilijkheden. Indien een proefpersoon bij aansluiting aan een spirometer een andere zuurstofconcentratie in te ademen krijgt als vóór de aansluiting aan de spirometer, dan zijn verschillende fysische en fysiologische reacties te verwachten, welke de juiste bepaling van de zuurstofopname in de weg kunnen staan. De volumestabilisatie geeft hiervoor geen oplossing, doch wel de concentratiestabilisatie, hetgeen bewezen wordt aan de hand van enige experimenten.

HOOFDSTUK VI

DE VERGELIJKING VAN DE ZUURSTOFOPNAME IN EEN OPEN EN GESLOTEN ADEMSYSTEEM

In de voorafgaande hoofdstukken werd een methode aangegeven om de zuurstofopname te bepalen in een gesloten spirometercircuit met behulp van de zuurstofelectrode. Men kan nu de vraag stellen of de waarden van de zuurstofopname, bepaald in een gesloten spirometercircuit, vergelijkbaar zijn met de waarden welke men, *ceteris paribus*, in een open ademsysteem verkrijgt, met andere woorden: het leek ons interessant een vergelijkend onderzoek te verrichten naar de zuurstofopname in een open en gesloten ademsysteem. Indien hierbij geen significant verschil kan worden aangetoond tussen de bepalingen van de zuurstofopname in het open en gesloten systeem, dan is dit een sterk argument voor de exactheid van de gesloten methode met concentratiestabilisatie, welke methode klinisch veel eenvoudiger is toe te passen dan de open methode.

Bij dit vergelijkend onderzoek moet direct worden vooropgesteld dat het onmogelijk is de zuurstofopname tegelijkertijd in een open en gesloten systeem te bepalen, maar dat deze bepalingen altijd achter elkaar moeten gebeuren. De zuurstofopname kan echter tussen twee bepalingen in spontaan veranderen, zodat een eventueel gevonden verschil in zuurstofopname niet noodzakelijkerwijs een gevolg behoeft te zijn van een verschil in ademsysteem. Omgekeerd moet men bedenken dat de afwezigheid van een verschil in zuurstofopname tussen het open en gesloten systeem, nog niet per se op een gelijkheid van de methodieken behoeft te beru-ten; het is theoretisch denkbaar dat de zuurstofopname, bij de omschakeling van open naar gesloten systeem of omgekeerd, altijd zodanig verandert dat een methodisch verschil gemaskeerd wordt.

Om het vergelijkend onderzoek uit te kunnen voeren, werd de volgende proefopstelling gemaakt:

Het gesloten systeem bestond uit het reeds eerder beschreven spirometercircuit (pag. 63) waarin thans echter geen gasanalysator was opgenomen maar waarin alleen in de inspiratieslang een zuurstofelectrode werd gestoken, zodat concentratiestabilisatie kon worden toegepast en de zuurstofopname kon worden bepaald.

Bij de bepaling van de zuurstofopname in het gesloten systeem werden steeds vóór en ná het ademen gasmonsters uit de spirometer genomen welke volgens Scholander werden geanalyseerd. Het open ademsysteem bestond uit een éénrichtingsventiel waarvan de expiratiekant verbonden was met een Douglas-zak. De proefpersoon ademde kamerlucht in. In het open systeem werd de zuurstofopname bepaald volgens de op pag. 74 beschreven wijze.

Fig. 29 toont een schema van de beide gekoppelde ademsystemen.

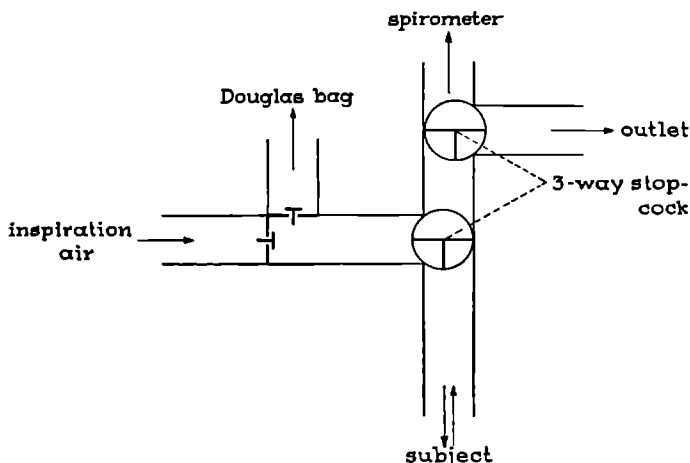


Fig. 29. Scheme a coupled open and closed system for determining the oxygen consumption.

Fig. 29 laat zien dat de overgang van het ene systeem op het andere zeer eenvoudig was: hiertoe behoefde men slechts twee drie-wegkranen om te zetten; de drie-wegkraan proximaal van de proefpersoon geeft toegang tot het open systeem ófwel tot de spirometer, de drie-wegkraan distaal van de proefpersoon geeft toegang tot de spirometer of tot de omgeving van de proefpersoon.

Geademd werd door drie verschillende proefpersonen, allen vrij van cardiorespiratoire aandoeningen, afwisselend in het open en gesloten systeem.

Aan ieder systeem werd steeds 7 minuten geademd, met ongeveer 3 minuten pauze tussen twee bepalingen in waarbij de proefpersoon het mondstuk in de mond hield en in dezelfde positie bleef (half-liggend).

Aanvankelijk werden vier bepalingen van de zuurstofopname in één zitting verricht zodat de zuurstofopname twee keer in het open systeem

en twee keer in het gesloten systeem werd bepaald. Iedere zitting duurde dus minstens 37 minuten. Later werd de zuurstofopname vijf keer in één zitting afwisselend in het ene en andere systeem bepaald. Hiertoe werd de tijdsduur van één zitting minstens 47 minuten, hetgeen van de proefpersoon enig uithoudingsvermogen vergde.

Tijdens het experiment werden geregistreerd:

- a. Het spirogram.
- b. De volumeverandering van de zuurstofklok in de tijd.
- c. De tijd gedurende welke in het open of gesloten systeem werd geademd. Bij de vultijd van de Douglas-zak werd er nauwkeurig op gelet dat het openen en sluiten van de zak op hetzelfde moment in de ademcyclus gebeurde.
- d. Het verloop van de zuurstofspanning in de inspiratieslang van de spirometer.

Tabel VIII laat de verandering van de zuurstofconcentratie zien in de spirometer tijdens de bepaling van de zuurstofopname in het gesloten systeem.

Tabel IX toont de gemiddelde zuurstofopname in het open en gesloten systeem tijdens één experiment. Het tussen haakjes geplaatste getal achter ieder gemiddelde geeft aan uit hoeveel bepalingen het gemiddelde is gevormd. Tevens toont tabel IX de absolute verschillen in de gemiddelde zuurstofopname tussen beide systemen gedurende één experiment.

Tabel VIII laat zien dat de zuurstofstabilisatie tijdens de bepaling in het gesloten systeem zeer goed is geweest. Slechts in één geval was de verandering van de zuurstofconcentratie tussen het begin en het einde van de bepaling groter dan 0.5%, n.l. 0.77% (proefpersoon III, experiment 8).

Toepassing van een enkelvoudige variantieanalyse op tabel IX geeft de volgende resultaten:

Variantie binnen de proefpersonen = 273.44	$F < 1.00$ ($v_1 = 2$; $v_2 = 7$)
Variantie tussen de proefpersonen = 120.01	$P > 0.10$

Hieruit volgt dat de hypothese dat er geen verschil tussen de proefpersonen betreffende deze proef zou bestaan, op grond van de gevonden F waarde ($P > 10\%$) niet verworpen kan worden.

In verband hiermede achten wij het gerechtvaardigd op Tabel IX de

TABEL VIII

	Experiment	Difference in oxygen concentration in % between before and after experiment
Subject I	1	+ 0.25 — 0.14
	2	+ 0.25 — 0.05
	3	— 0.01 — 0.11
	4	+ 0.09 — 0.22
Subject II	5	+ 0.13 — 0.19 — 0.07
	6	0.00 — 0.18
	7	— 0.28 — 0.46 — 0.35
Subject III	8	+ 0.08 — 0.77
	9	+ 0.21 + 0.20 — 0.04
	10	+ 0.23 + 0.31
Means		— 0.049
S.D.		0.26

Table VIII. Change of oxygen concentration in a spirometer during
10 experiments using concentration stabilization with the catheter
 PO_2 electrode.

t-toets van Student voor paren toe te passen. De uitkomst van deze toetsing is reeds in Tabel IX vermeld.

De conclusie van deze toetsing luidt dat er geen statistisch significant systematisch verschil bestaat in de zuurstofopname bepaald in het open en gesloten systeem. De standaardafwijking van het verschil in zuurstofopname tussen het open en gesloten systeem is klein ten opzichte van de gemiddelde zuurstofopname in beide systemen n.l. ongeveer 5%.

Er is dus niet alleen geen systematisch verschil in de resultaten van beide methoden, maar ook de absolute verschillen blijken gering te zijn.

TABEL IX

Subject	Experiment	Mean O ₂ consumption open (1) in ml/min	Mean O ₂ consumption closed (2) in ml/min	Difference between (1) and (2) in ml/min
I	1	282 (2)	299 (2)	— 17
	2	249 (2)	255 (2)	— 6
	3	279 (2)	287 (2)	— 8
	4	297 (2)	265 (2)	+ 32
II	5	322 (2)	323 (3)	— 1
	6	336 (3)	325 (2)	+ 11
	7	339 (2)	314 (3)	+ 25
III	8	307 (3)	296 (2)	+ 11
	9	315 (2)	312 (3)	+ 3
	10	278 (3)	285 (2)	— 7
	Means	300.4	296.1	+ 4.3
	S.D.	28.74	23.58	15.47
				t = + 0.88
				P = 0.40

Table IX. Comparison of oxygen consumption determined in an open and closed system (3 subjects, 10 experiments).

Er zijn verschillende redenen aan te voeren ter verklaring van het feit dat beide methoden toch nog een zeer klein verschil in resultaten geven.

1. Open en gesloten systeem verschillen meestal in ademweerstand: bij spirometers met blower is de druk aan het mondstuk vaak niet gelijk aan nul, in het open systeem kunnen kleppen blijven plakken.
2. De dode ruimte welke door de proefpersoon moet worden geventileerd kan in een open en gesloten systeem verschillend zijn (in ons experiment was de dode ruimte van het open systeem 30 ml, van het gesloten systeem 40 ml).
3. Tijdens het wisselen van systeem en bij het omzetten van de kranen, kunnen psychische reacties optreden welke de zuurstofopname kunnen beïnvloeden. De overgang van het inademen van betrekkelijk warme lucht uit de spirometer welke bovendien niet geheel reuk- en smaakloos is naar het ademen van kamerlucht, kan zeker een rol spelen. Bovendien valt bij deze overgang het blazende gevoel uit de spirometer weg.

Het aantal proefpersonen waarbij het verschil in zuurstofopname tussen het open en gesloten systeem werd bepaald, is blijkens tabel IX, klein. Dit is een gevolg van het feit dat het onderzoek, wegens de lange duur, voor de proefpersonen onaangenaam is. Daarom hebben wij bij 8 honden in narcose de zuurstofopname afwisselend in het open en gesloten systeem, op de boven beschreven wijze bepaald. Tevens zouden wij dan misschien een antwoord kunnen geven op de vraag in hoeverre psychische reacties het verschil in zuurstofopname tussen beide systemen zouden kunnen verklaren.

De proefopzet was als volgt:

8 honden van ongeveer 20 kg werden in narcose gebracht, geïntubeerd zonder gebruik te maken van een relaxans en vervolgens aangesloten op een open of gesloten ademsysteem. De narcose werd ingeleid met dehydrobenezperidol (10-15 mgr/kg) en pentothal (10-15 mgr/kg) na een praemedicatie van 0.5 mgr atropine en pethidine (2 mgr/kg). Tijdens het experiment dat ongeveer 5 kwartier duurde, kreeg de hond nog een langzaam druppelinfuus van 100 ml fysiologisch zout waarin 150 mgr pentothal was opgelost. Op deze medicamenten was de hond zeer licht in slaap en hield vrijwel steeds een positieve lidreflex; de honden ademden kamerlucht.

Het open systeem bestond uit een Ruben-ventiel dat aan de inspiratiezijde verbonden was met de omgeving, aan de expiratiezijde met een Douglas-zak. Het gesloten systeem bestond uit een spirometer met een eigen volume van 6 liter.

Aan beide systemen werd steeds ongeveer 10 minuten geademd. Bij ieder experiment werd 3 keer de zuurstofopname in het gesloten systeem bepaald en 3 keer de zuurstofopname in het open systeem. De bepaling in het open systeem wisselde af met de bepaling in het gesloten systeem en omgekeerd.

Tabel X toont de resultaten van deze 8 experimenten.

Uit tabel X blijkt dat er wederom geen statistisch significant systematisch verschil werd gevonden in de bepaling van de zuurstofopname tussen het open en gesloten systeem. De standaarddeviatie van het verschil tussen beide methoden is bijzonder klein, niet alleen in absolute zin maar ook ten opzichte van de gemiddelde zuurstofopname tussen beide systemen, n.l. ongeveer 3% (bij de proefpersonen ongeveer 5%). Dit verschil zou een gevolg kunnen zijn van het wegvallen van psychische reacties tijdens de experimenten door de narcose.

TABEL X

Experiment	Mean O ₂ consumption open (1) in ml/min	Mean O ₂ consumption closed (2) in ml/min	Difference between (1) and (2) in ml/min
1	125	123	+ 2
2	118	123	— 5
3	94	88	+ 6
4	113	112	+ 1
5	129	130	— 1
6	115	110	+ 5
7	101	102	— 1
8	111	108	+ 3
Means	113.2	112	+ 1.25
S.D.	11.57	13.43	3.58
			t = + 0.99
			0.2 < P < 0.4

Table X. Comparison of oxygen consumption determined in an open and closed system in 8 anesthetized dogs.

Op grond van de gegevens vermeld in tabel IX en tabel X concluderen wij dat wij geen duidelijk systematisch verschil in zuurstofopname tussen het open en gesloten systeem konden vinden dat kon worden toegeschreven aan het verschil in systeem.

Hierbij merken wij op dat de experimenten bij de proefpersonen en de experimenten bij honden in twee verschillende open en gesloten systemen werden verricht.

Wij menen derhalve een spirometrische bepaling van de zuurstofopname te hebben aangegeven waarvan de resultaten zeer goed vergelijkbaar zijn met de resultaten van de open methode. Onze resultaten worden echter sneller en op eenvoudiger wijze verkregen.

SAMENVATTING VAN HOOFDSTUK VI

In dit hoofdstuk wordt een vergelijking gemaakt tussen de waarden van de zuurstofopname, bepaald in een open en een gesloten ademstelsel. Hiertoe worden enige experimenten bij proefpersonen en bij genarcotiseerde honden verricht. Geconcludeerd wordt, dat in de gebruikte proefopstelling geen duidelijk systematisch verschil in zuurstofopname tussen het open en gesloten systeem kon worden gevonden, dat kon worden toegeschreven aan het verschil in systeem.

SAMENVATTING

Om de partiële zuurstofspanning in een gasmengsel te bepalen, staan ons enige fysische methodieken ten dienste waaronder de polarografie. Deze wetenschap, waarvoor de basis in 1922 door J. Heyrovsky werd gelegd, kreeg in 1956 een nieuwe ontwikkeling door de constructie van een zuurstofelectrode door Clark. Door Kreuzer en anderen is deze electrode gemodificeerd en verbeterd (hoofdstuk I).

De door ons gebruikte zuurstofelectrode bestond uit een zilveren anode en een platina kathode waartussen een potentiaalverschil werd aangelegd van 800 mV. Bij deze spanning wordt zuurstof op de kathode gereduceerd waardoor er een elektronenstroom ontstaat welke evenredig is met de zuurstofspanning van het milieu waarin de electrode is geplaatst. Deze electrode had de volgende eigenschappen (hoofdstuk II):

- a. Een lineaire ijkcurve, door de oorsprong verlopend.
- b. De stroomsterkte, welke door de electrode werd afgegeven, was onafhankelijk van de stroomsnelheid van het langsstromende gas en werd niet beïnvloed door de aanwezigheid van narcosegassen. Bij 37° C bedroeg de stroomsterkte in 100% zuurstof 4 μ A.
- c. De aanwijstijd was 0.2-0.3 seconde voor 95% van de volle uitslag.
- d. De temperatuurscoëfficiënt was 2.9% tussen 20° C en 26° C, en 3.1 % tussen 32° C en 38° C.
- e. De metingen van de zuurstofspanningen waren binnen 1% reproduceerbaar over de gehele scala van zuurstofspanningen.
- f. De electrode was zeer klein: de tip van de electrode was 1 cm lang bij een diameter van 2 mm. Het oppervlak van de kathode bedroeg 0.07 mm².

Door Kreuzer werd deze katheter-electrode reeds gebruikt om de zuurstofspanningen in het bloed in vivo en in de ademhalingslucht van honden continu te vervolgen. Wij hebben deze electrode gebruikt om de zuurstofspanning continu te vervolgen:

- a. In de ademhalingslucht van de mens (hoofdstuk III).
- b. In gesloten spirometersystemen (hoofdstuk IV).

Omdat de temperatuur in de ademhalingslucht tijdens de respiratie steeds wisselt en de electrode temperatuurgevoelig is, was het noodzakelijk speciale voorzieningen te treffen om de zuurstofspanning in de ademhalingslucht te kunnen meten. Bovendien hadden wij als eis gesteld dat de meting extra-tracheaal moest geschieden. Daarom werd een gedeelte van de ademhalingslucht afgezogen. In deze afgezogen hoeveelheid ademhalingslucht werd de zuurstofspanning continu gemeten. Om de temperatuurschommelingen tussen in- en uitademingslucht uit te schakelen, werden drie methoden onderzocht:

- a. Nivelleren van temperatuurverschillen vóór het afzuigen door vóórverwarming van de inspiratielucht. Deze methode gaf geen goede resultaten.
- b. Nivelleren van temperatuurverschillen na het afzuigen. Hierbij leidden twee technieken tot goede resultaten:
 1. De electrode werd geplaatst aan de uitgang van een infra-rood gasanalysator waar de temperatuur tijdens de ademcyclus constant bleek te zijn. De aldus verkregen curven toonden een goede overeenstemming met de curven welke met de massaspectograaf werden verkregen. De eindexpiratoire zuurstofspanningen waren niet significant verschillend van de zuurstofspanningen welke door Scholander analyse van eind-expiratoire gasmonsters werden verkregen.
 2. De electrode werd geplaatst in een z.g. „thermostabilisator” welke bestond uit een buis omgeven door een waterbad van constante temperatuur. Ook deze methode leverde goede resultaten op met juiste eindexpiratoire zuurstofspanningen. Het alveolaire plateau toonde de gebruikelijke helling met cardiogene oscillaties wanneer de proefpersoon rechtop gezeten was.
- c. De meting in een afzonderlijk in- en expiratiecircuit leek bijzonder aantrekkelijk omdat van de ademhalingscurve alleen het expiratoire gedeelte interessant is en de uitademingslucht steeds een constante temperatuur heeft. Wij gebruiken hiervoor een Ruben-ventiel maar werden in onze verwachtingen teleurgesteld omdat er terugdiffusie optrad van kamerlucht door het expiratie-einde van het ventiel.

Het bleek dat de vorm van de ademhalingscurven afhankelijk was van de afzuigsnelheid van het ademhalingsgas. De volgende factoren, welke daarvoor mogelijk verantwoordelijk zijn, werden besproken hoe-

wel het niet mogelijk was de betekenis van iedere factor afzonderlijk experimenteel aan te tonen:

- a. Diffusie tussen verschillende gedeelten in de uitademingslucht
- b. Bijmenging van kamerlucht bij de uitademingslucht
- c. Turbulentie van de gasstroom
- d. Temperatuurseffecten
- e. Waterdampeffecten
- f. Drukveranderingen aan het begin van het afzuigbuisje.
- g. Plaats van het afzuigbuisje in de gasstroom.

De stabilisering van de zuurstofspanning in een gesloten ademsysteem is altijd een moeilijk probleem geweest. De boven beschreven zuurstof-electrode stelt ons in staat om een directe concentratiestabilisatie toe te passen en af te zien van de traditionele volumestabilisatie.

De volumestabilisatie gaat uit van de veronderstelling dat de volume-verkleining van een spirometer uitsluitend veroorzaakt wordt door de zuurstofopname van de proefpersoon indien koolzuur quantitatief in het systeem geabsorbeerd wordt. Als deze volumeverkleining door een even-grote toevoer van zuurstof naar de spirometer gecompenseerd wordt, dan zou de zuurstofconcentratie in de spirometer constant blijven. De praemisse waarvan de volumestabilisatie uitgaat is onjuist omdat de volume-verkleining van de spirometer niet een uitsluitend gevolg is van de zuurstofopname van de proefpersoon. De volumeverandering van de spirometer kan een gevolg zijn van slikken van de proefpersoon, ademniveauwisselingen, lekken van de spirometer, temperatuurschommelingen in de spirometer, onvolledige koolzuurabsorptie.

Wij onderzochten (hoofdstuk IV) de volumestabilisatie bij 8 proefpersonen gedurende 15 minuten in rust en tijdens arbeid van 75 Watt gedurende 7 minuten. De spirometer was gevuld met lucht en er werd nauwkeurig volumestabilisatie toegepast. Voor en na de proef werden gasmonsters uit de spirometer genomen en onderzocht volgens de methode van Scholander. De gemiddelden van de zuurstofconcentratie in de spirometer vóór en ná de proef waren niet significant verschillend maar er waren grote individuele verschillen welke hun uitdrukking vonden in de grote standaardafwijking van de zuurstofconcentratie ná de proef en in de standaardafwijking van de verschillen vóór en ná de proef ($S.D. = 3.23$ vol.% in rust en 2.97 vol.% tijdens arbeid voor de verschillen vóór en na de proef).

Bij de concentratiestabilisatie werd zuurstof aan de spirometer toegevoerd op geleide van de direct en continu gemeten zuurstofconcentratie in de spirometer. Hiertoe was de zuurstofelectrode gestoken in de inspiratieslang van de spirometer. Bij 9 proefpersonen waren de gemiddelden van de zuurstofconcentratie in de spirometer vóór en ná de proef wederom niet significant verschillend maar de standaardafwijkingen waren nu veel kleiner zowel voor de zuurstofconcentratie ná de proef als voor de verschillen in zuurstofconcentratie vóór en ná de proef (S.D. voor de verschillen vóór en ná de proef was in rust 0.26 vol.%, tijdens arbeid 0.51 vol.%).

Bij de toepassing van de symmetrietoets van Wilcoxon was de verandering van de zuurstofconcentratie bij volumestabilisatie significant groter dan bij concentratiestabilisatie, zowel in rust als tijdens arbeid.

Een goede stabilisering van de zuurstofconcentratie in een spirometer is bijzonder belangrijk bij de bepaling van de zuurstofopname in rust als tijdens arbeid (hoofdstuk V). Door verschillende spirogrammen werd aangetoond dat volumestabilisatie hiertoe onvoldoende is. Door directe stabilisatie van de zuurstofconcentratie door de electrode is de bepaling van de zuurstofopname in de spirometer op 6% reproduceerbaar. Bij 10 experimenten bij 3 proefpersonen en bij 8 genarcotiseerde honden bleek er geen statistisch significant verschil te bestaan in de zuurstofopname bepaald in een open systeem en in een spirometer waarin directe concentratiestabilisatie met de electrode werd toegepast (hoofdstuk VI).

ZUSAMMENFASSUNG

Verschiedene physikalische Methoden stehen zur Bestimmung des O_2 -Druckes (P_{O_2}) in der Gasphase zur Verfügung. Eine dieser Methoden, die Polarographie, wurde vor allem durch J. Heyrovsky (1922) entwickelt und seit der Einführung der Membran-bedeckten Elektrode durch Clark (1956) in zunehmendem Masse für die Bestimmung des P_{O_2} verwendet. Diese Elektrode ist durch Kreuzer (1958, 1960, 1967) und andere modifiziert und verbessert worden (Kapitel I). Eine solche Elektrode wurde in dieser Arbeit verwendet. Sie bestand aus einer Platinkathode und einer Silberanode, die hinter einer Teflonmembran lagen und mit einem Spannungsunterschied von 800 mV beschickt wurden. Bei dieser Spannung wird der O_2 an der Kathode reduziert, wodurch ein dem P_{O_2} des Mediums proportionaler Strom entsteht. Diese Elektrode hatte folgende Eigenschaften (Kapitel II):

- a. Eichkurve linear und durch Ursprung gehend.
- b. Ablesung unabhängig von Strömungsgeschwindigkeit des Gases.
- c. Ablesung nicht beeinflusst durch Narkosegase.
- d. Einstellzeit 0.2-0.3 sec. für 95% des vollen Ausschlages.
- e. Ablesung abhängig von der Temperatur mit einem Temperaturkoeffizienten von 2.9% zwischen 20 und 26° C. und 3.1% zwischen 32 und 38° C.
- f. Messungen auf 1% reproduzierbar über den ganzen Bereich von P_{O_2} .
- g. Messelement der Elektrode 1 cm lang und 2 mm im Durchmesser. Kathodenoberfläche 0.07 mm².
- h. Strom der Elektrode = 4 μ A für 100% O_2 bei 37° C.

Kreuzer hat ähnliche Kathoderelektroden schon früher zur fortlaufenden Messung des P_{O_2} im Blutstrom und in der Atemluft von Hunden gebraucht. Eine kürzliche Version der Elektrode wurde in dieser Arbeit verwendet zur fortlaufenden Aufzeichnung des P_{O_2} :

- a. in der Atemluft des nicht-narkotisierten Menschen (Kapitel III) und
- b. in geschlossenen Spirometersystemen (Kapitel IV).

Bei der fortlaufenden Aufzeichnung des PO_2 in der Atemluft des wachen Menschen musste die Temperatur am Messort konstant gehalten werden, da die Elektrode temperaturempfindlich ist, die Temperatur in der Einatmungs- und Ausatemungsluft verschieden ist und die Messung extratracheal vorgenommen werden muss. Ein Teil des Atmungsgases wurde kontinuierlich zur Messung abgesaugt. Es wurden 3 Methoden zur möglichen Ausschaltung der Temperaturänderungen während Einatmung und Ausatmung untersucht:

- a. Temperatúrausgleich vor dem Absaugen durch Vorwärmung der Einatemungsluft war nicht erfolgreich.
- b. Zum Temperatúrausgleich nach dem Absaugen wurden 2 Verfahren mit Erfolg verwendet:
 1. Die Elektrode wurde in den Ausgang eines Infrarot-Gasanalyzers (URAS) gebracht, wo sich die Temperatur während des Atemzyklus nicht änderte. Die so erhaltenen Kurven stimmten gut überein mit entsprechenden, mit dem Massenspektrometer aufgenommenen Kurven. Die endexpiratorischen PO_2 -Werte aus den Kurven waren nicht signifikant verschieden von den durch Scholanderanalyse ermittelten Werten.
 2. Die Elektrode wurde in eine Thermostatvorrichtung eingebaut, die aus einem von einem Wasserbad konstanter Temperatur umgebenen Rohr bestand. Auch diese Methode lieferte brauchbare Kurven und richtige endexpiratorische PO_2 -Werte. Das alveolare Plateau zeigte die übliche Neigung mit kardiogenen Oszillationen in aufrechter Haltung der Versuchsperson.
- c. Die Messung in einem getrennten Einatmungs- und Ausatemungskreis schien besonders verlockend, da man hier nur am Ausatemungsteil interessiert ist, der auf Körpertemperatur ist. Eine solche Trennung mit einem Ruben-Ventil war jedoch unbefriedigend, wahrscheinlich infolge Verunreinigung der Ausatemungsluft mit Zimmerluft und Rückdiffusion.

Es zeigte sich, dass die Form der Atmungskurven von der Absaugeschwindigkeit des Gases abhängig war. Die folgenden, möglicher-

weise dafür wichtigen Faktoren wurden diskutiert, obwohl eine Abklärung ihrer Bedeutung im einzelnen nicht möglich war:

- a. Diffusion zwischen verschiedenen Teilen der Ausatemungsluft
- b. Verunreinigung des Ausatemungsteiles mit Zimmerluft
- c. Turbulenz des Gasstromes
- d. Temperatureffekte
- e. Wasserdampfdruckeffekte
- f. Druckveränderungen am Eingang des Absaugschlauches
- g. Lokalisierung des Absaugschlauches im Gasstrom.

Die Stabilisierung des PO_2 in einem geschlossenen Atemsystem war stets ein schwieriges Problem. Ausser der traditionellen Volumenstabilisierung ermöglichte die Konstruktion der oben beschriebenen Elektroden auch eine direkte Konzentrationsstabilisierung.

Die Volumenstabilisierung beruht auf der Ueberlegung, dass die Volumenabnahme des Spirometers ausschliesslich durch die O_2 -Aufnahme der Versuchsperson bewirkt wird, wenn das CO_2 quantitativ absorbiert wird. Wenn diese Volumenabnahme durch eine gleich grosse Zufuhr von O_2 an das Spirometer ausgeglichen wird, sollte die O_2 -Konzentration im Spirometer konstant bleiben. Diese Annahme ist jedoch falsch, da Volumenänderungen im Spirometer auch durch andere Ursachen hervorgerufen werden können, nämlich Schlucken, Änderungen im Atemniveau der Versuchsperson, Undichtigkeit im Spirometerkreis, Temperaturänderungen im Spirometer und unvollständige CO_2 -Absorption.

Vorerst wurde die Volumenstabilisierung bei 8 Versuchspersonen während 15 Minuten Ruhe und 7 Minuten Arbeit von 75 Watt geprüft. Das Spirometer war mit Luft gefüllt, und das Volumen wurde während des Versuches möglichst genau mit O_2 stabilisiert. Vor und nach dem Versuch wurden dem Spirometer Gasproben entnommen und mit dem Scholanderapparat analysiert. Die Mittelwerte vor und nach dem Versuch waren nicht signifikant verschieden, aber es bestanden grosse individuelle Unterschiede, die sich in einer grossen Standardabweichung für die Konzentration nach dem Versuch und für die Unterschiede äusserten (S.D. = 3.23 Vol.% in Ruhe und 2.97 Vol.% in Arbeit für die Unterschiede).

Bei der Konzentrationsstabilisierung wurde während des Versuches O_2 dem Spirometer zugefügt aufgrund der direkt und kontinuierlich

gemessenen O_2 -Konzentration im Spirometer, wobei die PO_2 -Elektrode in den Einatmungsschlauch eingebaut war. In Versuchen an 9 Personen waren die Mittelwerte wiederum nicht signifikant verschieden und die Standardabweichungen waren nun viel kleiner für die Konzentrationen nach dem Versuch und für die Unterschiede ($S.D. = 0.26 \text{ Vol.}\%$ in Ruhe und $0.51 \text{ Vol.}\%$ in Arbeit für die Unterschiede).

Bei Anwendung des Symmetrietests von Wilcoxon war die Aenderung der O_2 -Konzentration im Spirometer bei Volumenstabilisierung signifikant grösser als bei Konzentrationsstabilisierung.

Eine gute direkte Stabilisierung der O_2 -Konzentration im Spirometer ist besonders wichtig bei der Bestimmung der O_2 -Aufnahme in Ruhe und Arbeit (Kapitel V). Anhand von verschiedenen Spirogrammen wurde gezeigt, dass die Volumenstabilisierung dafür ungenügend war. Andererseits war die Bestimmung der O_2 -Aufnahme mit direkter Stabilisierung der O_2 -Konzentration im Spirometer innerhalb 6% reproduzierbar. In 10 Versuchen an 3 Personen sowie in 8 Versuchen an Hunden in Narkose ergab sich bei vergleichender Bestimmung der O_2 -Aufnahme einerseits mit der geschlossenen Methode mit direkter Konzentrationsstabilisierung und andererseits mit der offenen Methode kein signifikanter Unterschied (Kapitel VI).

SUMMARY

Several physical methods are available for the determination of the O_2 pressure (P_{O_2}) in the gas phase. One of them, the polarographic method, is based mainly on the work of J. Heyrovsky (1922) and has been applied to O_2 particularly since the introduction of membrane-covered electrodes by Clark (1956). This electrode was modified and improved by Kreuzer (1958, 1960, 1967) and others (Chapter I). Such a recent version of the electrode was used in this study. It consists of a platinum cathode and silver anode behind a Teflon membrane and provided with a voltage difference of 800 mV where the O_2 is reduced at the cathode giving rise to a current proportional to the P_{O_2} of the medium. The electrode had the following characteristics (Chapter II):

- a. The calibration curve was linear and passed through the origin.
- b. The reading was independent of the flow rate of the gas.
- c. The reading was not influenced by the common anesthetic gases.
- d. The response time was 0.2-0.3 sec. for 95% deflection.
- e. The output depended on the temperature with a temperature coefficient of 2.9% between 20 and 26° C, and 3.1% between 32 and 38° C.
- f. The reproducibility was 1% over the whole range of P_{O_2} .
- g. The sensor was 1 cm long and had a diameter of 2 mm; the cathode surface area was 0.07 mm².
- h. The output was 4 μ A for 100% O_2 at 37° C.

Kreuzer had already used similar catheter electrodes for continuous in vivo recordings of P_{O_2} in the blood stream and in the respiratory air of dogs. We have applied this electrode to the continuous recording of P_{O_2} :

- a. in the respiratory air of unanesthetized man (Chapter III),
- b. in a closed spirometer circuit (Chapter IV).

For the continuous recording of P_{O_2} in respiratory air the temperature at the electrode had to be kept constant since the electrode output

depends on temperature, the temperature of the respiratory air is different during inspiration and expiration, and the electrode had to be extra-tracheal in unanesthetized man. Part of the respiratory air was continuously sucked off and adjusted to a certain constant temperature. Three methods were investigated with varying success:

- a. Abolishing the temperature differences before sucking off by pre-warming the inspiratory air was not successful.
- b. Levelling off the temperature differences after sucking off could be achieved in two ways which both produced satisfactory results:
 1. The electrode was placed at the exit of an infrared gas analyzer (URAS) where no temperature changes were found during the respiratory cycle. The PO_2 curves thus obtained compared favorably to those recorded with a mass spectrometer and provided end-tidal PO_2 values which were not significantly different from those determined by Scholander analysis.
 2. The electrode was placed in a thermostatic device consisting of a tube surrounded by a waterbath at constant temperature. This method again provided satisfactory curves and correct end-tidal values of PO_2 . The alveolar plateau showed a slope with cardiogenic oscillations in the erect subject.
- c. Measurement in a separate inspiratory and expiratory circuit seemed particularly attractive since we are only interested in the expiratory part which is at body temperature. Separation of the two respiratory portions by a Ruben valve proved, however, to be quite difficult, probably due to contamination of the expiratory air by room air and by back diffusion.

It was also found that the shape of the expiratory curves was influenced by the flow rate in the suction tube. The following factors might be operative and were discussed although it was possible to pin down the exact causes:

- a. diffusion between different portions of the expirate;
- b. admixture of room air;
- c. turbulence in the gas stream;
- d. temperature effects;
- e. water vapor pressure effects;

- f. pressure changes at the entrance of the suction tube;
- e. location of the suction tube in the gas stream.

The stabilization of the O_2 concentration in closed spirometer circuits containing air has always been a serious problem. Volume stabilization is based on the premise that the decrease of the volume in the spirometer is exclusively determined by the O_2 uptake of the subject if CO_2 is quantitatively absorbed by soda lime. Therefore the O_2 concentration in the spirometer should be maintained unchanged if this decrease of volume is compensated by equivalent addition of O_2 to the spirometer. This reasoning is defective, however, since a change in volume of the spirometer may be effected by other causes than the O_2 uptake of the subject, including swallowing, changes in respiratory level, leakage of the spirometer circuit, temperature changes in the spirometer, and insufficient CO_2 absorption.

The results of volume stabilization were again investigated in this study. 8 subjects breathed from a spirometer filled with air during 15 minutes of rest and during 7 minutes of exercise at 75 Watt. A sample of air from the spirometer was analyzed in the Scholander apparatus before and after the experiment with careful volume stabilization. There was no systematic difference in O_2 concentration before and after, but there occurred large individual variations as expressed in the standard deviations for the concentration after the experiment and for the difference (S.D. = 3.23 vol.% at rest and 2.97 vol.% at exercise).

Concentration stabilization is effected by addition of O_2 during the experiment on the basis of the O_2 concentration continuously monitored by a PO_2 electrode located in the inspiratory tube. 9 subjects were examined in similar manner as described above. There was again no systematic difference before and after the experiment but the standard deviations for the concentration after the experiment and for the difference were much smaller in this case (S.D. = 0.26 vol.% at rest and 0.51 vol.% at exercise). Application of the symmetry test of Wilcoxon showed that the change in O_2 concentration in the spirometer was significantly greater with volume stabilization as compared to concentration stabilization.

The efficient direct stabilization of the O_2 concentration in the spirometer by the electrode is of particular advantage in the determination of the O_2 uptake at rest and at exercise (Chapter V). It was demonstrated from spirographic tracings that volume stabilization is quite unreliable for this purpose. The determination of the O_2 uptake with

direct concentration stabilization, however, was reproducible to within 6%. The O_2 uptake determined in this way was compared to the value obtained with an open system in 10 experiments with 3 subjects. There was no significant difference. The same was found in experiments using 8 anesthetized dogs. It may be concluded that the values of O_2 uptake obtained in a closed system with direct concentration stabilization are comparable to those determined in the open system (Chapter VI).

ADDENDUM

In hoofdstuk IV werd aangetoond dat de stabilisatie van het uitgangsvolume van een spirometer een onbetrouwbare methode is om de zuurstofconcentratie in een spirometer constant te houden. Wij gebruikten hiervoor een spirometer met een groot eigen volume (16.5 liter).

Bij het ter perse gaan van dit proefschrift, kregen wij de beschikking over de resultaten welke met volumestabilisatie werden verkregen in een spirometer met een klein eigen volume (6.5 liter). In deze spirometer ademden 22 gezonde proefpersonen gedurende 15 minuten nadat de spirometer gevuld was met kamerlucht. Vóór en ná het ademen werd een gasmonster uit de spirometer genomen dat geanalyseerd werd volgens Scholander. Gedurende het experiment werd een automatische volumestabilisatie toegepast zodat de volumeverkleining van de spirometer nauwkeurig werd gecompenseerd door toevoer van zuurstof uit een andere spirometerklok. Tijdens de proef werd de temperatuur continu geregistreerd in de inspiratieslang, vlak achter de spirometer. De resultaten luiden als volgt:

1. De gemiddelde zuurstofconcentratie in de spirometer vóór het experiment bedroeg 20.83%. (S.D.: 0.27%).
2. De gemiddelde zuurstofconcentratie in de spirometer ná het experiment was 17.78%. (S.D.: 1.82%).
3. Het gemiddelde verschil in zuurstofconcentratie tussen het begin en einde van het experiment was -3.04%. (S.D.: 1.82%).
4. In 4 van de 22 experimenten was de daling van de zuurstofconcentratie tijdens de proef groter dan 4%, waarvan in 2 gevallen groter dan 6%.
5. Toepassing van de t-toets van Student voor paren toonde een significant systematisch verschil aan tussen de begin- en eindconcentratie van zuurstof in de spirometer ($t = -7.86$; $P < 10^{-4}$). De zuurstofconcentratie was aan het einde van het experiment altijd lager dan aan het begin.

Wij hebben getracht een verklaring te vinden voor de systematische daling van de zuurstofconcentratie welke in ieder experiment optrad. Hierover kan het volgende worden medegedeeld:

- a. Er bleek geen causaal verband te bestaan tussen het verloop van de temperatuur in de inspiratieslang en de verandering van de zuurstofconcentratie in de spirometer.
- b. Het spirometercircuit was absoluut lekvrij.
- c. Tijdens het experiment was er geen sprake van koolzuurophoping in de spirometer.
- d. De zuiverheid van de toegevoerde zuurstof bedroeg 98.25%.
- e. De afstelling van de automatische stabilisator was overeenkomstig de voorschriften van de fabrikant (500-600 ml/min).
- f. De spirogrammen verliepen steeds goed horizontaal.

Hoewel wij nog geen afdoende verklaring kunnen geven voor de systematische daling van de zuurstofconcentratie in deze spirometer tijdens deze 22 experimenten, moeten wij toch wederom concluderen dat de volumestabilisatie niet in staat is om de zuurstofconcentratie in een spirometer op een betrouwbare wijze constant te houden. Integendeel, de zuurstofconcentratie in deze spirometer daalt bij toepassing van automatische volumestabilisatie soms tot waarden welke bij patiënten gevaren zouden kunnen opleveren.

LITERATUUR

- Anthony, A. J.*: Funktionsprüfung der Atmung, S. 154; Leipzig, 1937.
- Anthony, A. J., Rohland, R.*: Ein Spirograph mit automatischer Regelung des Sauerstoffgehaltes. Zeitschr. f. d. ges. Exp. Med. 106, 555-561, (1939).
- Bartels, H.*: Die Bestimmung des physikalisch gelösten Sauerstoffs in biologischen Flüssigkeiten mit der Quecksilbertropfelektrode. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 252, 264-277, (1950).
- Potentiometrische Bestimmung des Sauerstoffdruckes im Vollblut mit der Quecksilbertropfelektrode. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 254, 107-125, (1951).
- Baumberger, J. P.*: Determination of the oxygen dissociation curve of oxyhemoglobin by a new method. Am. J. Physiol. 123, 10, (1938).
- Baumberger, J. P., Skow, R. K.*: Further studies of the relation of the degree of reduction of intracellular cytochrome to the oxydation-reduction potential of cellsuspensions. Am. J. Physiol. 116, 8, (1936).
- Beecher, H. K., Follansbee, R., Murphy, A. J., Craig, F. N.*: Determination of the oxygen content of small quantities of body fluids by polarographic analysis. J. Biol. Chem. 146, 197-206, (1942).
- Behnke, A. R., Tomson, R. M., Shaw, L. A.*: The rate of elimination of dissolved nitrogen in man in relation to the fat and water content of the body. Am. J. Physiol. 114, 137-146, (1935).
- Beneken Kolmer, H. H., Kreuzer, F.*: Continuous polarographic recording of oxygen pressure in respiratory air. Resp. Physiol. (1967), in press.
- Berggren, S.*: The oxygen deficit of arterial blood caused by non-ventilating parts of the lung. Act. Physiol. Scand. 4, Suppl. XI, (1942).
- Bjerknes, W.*: Kritische Untersuchungen über Funktionsprüfung in Luft und in Sauerstoff. Beitr. Klin. Tuberk. 93, 454-471, (1939).
- Brezina, M., Zuman, P.*: Die Polarografie in der Medizin, Biochemie und Pharmazie, pp. 700. Geest und Portig, Leipzig, (1956).
- Clark, L. C., Wolf, R., Granger, D., Taylor, Z.*: Continuous recording of blood oxygen tensions by polarography. J. Appl. Physiol. 6, 189-194, (1953).
- Clark, L. C.*: Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions. Trans. Am. Soc. Art. Int. Organs. 2, 41-45, (1956).
- Clark, L. C., Lyons, C.*: Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. Ann. New York Ac. Sci. 102, 29-45, (1962).
- Comroe, J. H. Jr., Dripps, R. D.*: The physiological basis for oxygen therapy Edited by Charles C. Thomas, Springfield-Illinois, U.S.A., (1950).
- Dahlstrom, H., Murphy, J. P., Roos, A.*: Cardiogenic oscillations in composition of expired gas. The "pneumocardiogram". J. Appl. Physiol. 7, 335-339, (1954).
- Danneel, E.*, Ueber den durch diffundierende Gase hervorgerufenen Reststrom.

- Zeitschr. f. Elektrochemie 4, 227-232, (1897).
- Darling, R. C., Courmand, A., Mansfield, J. S., Richards, D. W. Jr.*: Studies on the intrapulmonary mixture of gases. I. Nitrogen elimination from blood and body tissues during high oxygen breathing. J. Clin. Invest. 19, 591-598, (1940).
- Davies, P. W., Brink, F.*: Microelectrodes for measuring local oxygen tension in animal tissues. Rev. Sci. Instr. 13, 524-533, (1942).
- Dejours, P.*: Control of respiration by arterial chemoreceptors. Ann. New York Ac. Sci. 109, 682-695, (1963).
- Chemoreflexes in breathing. Physiol. Rev. 42, 335-358, (1962).
- Delgmann, L.*: Physikalische Messprobleme bei der Massenspektrometrischen Atemluftanalyse. Mededeling van de Fa. Fried. Krupp, Mess- und Analysentechnik, Bremen, (1967).
- Drenckhahn, F. O.*: Untersuchungen zur polarometrischen Messung des Sauerstoffdruckes im Blut mit der Platinelektrode. Die Naturwissenschaften 19, 455-456, (1951).
- Über eine Methode zur Messung des Sauerstoffdrucks im Blut mit der Platin-Kathode. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 262, 169-180, (1956).
- Durand, D.*: La consommation d'oxygène au cours du regime stable chez l'homme sain. C. R. Soc. Biol. 153, 153-155, (1959).
- Eckman, M., Barach, A. L.*: Horizontal respiratory graphs by automatic feed of oxygen into a basal metabolism apparatus. Proc. Soc. Exp. and Med. 36, 138-141, (1937).
- Egli, F.*: Betrachtungen zur alveolär-arteriellen Sauerstoffdruckdifferenz. Der Einfluss von CO_2 beim narkotisierten Hund. Helv. Physiol. Pharm. Acta. Suppl. 15, pp. 70, (1965).
- Egli, F., Kreuzer, F.*: Einfluss von CO_2 auf die alveolär-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz (AaDO_2) beim narkotisierten Hund. Abstracts XXIII International Congress of Physiological Sciences. Leiden, nr. 298, (1962).
- Elliott, S. E., Segger, F. J., Osborn, J. J.*: A modified oxygen gauge for rapid measurement of PO_2 in respiratory gases. J. Appl. Physiol. 21, 1672-1674, (1966).
- Farhi, L. E., Rahn, H.*: Gas stores of the body and the unsteady state. J. Appl. Physiol. 7, 472-484, (1955).
- Fowler, K. T., Hugh-Jones, P.*: Mass spectrometry applied to clinical practice and research. Brit. Med. J. 1, 1205-1211, (1957).
- Fowler, K. T., Read, J.*: Cardiac oscillations in expired gas tensions and regional blood flow. J. Appl. Physiol. 16, 863-869, (1961).
- Cardiogenic oscillations as an index of pulmonary blood flow distribution. J. Appl. Physiol. 18, 233-244, (1963).
- Fowler, K. T.*: The mass spectrometer in the analysis of regional lung function. Scand. Journ. Resp. Diseases, Suppl. 62, 73-82, (1966).
- Greve, L. H.*: Ongelijkmatige ventilatie (Unequal ventilation). Proefschrift Utrecht, pp. 144, (1960).
- Heemstra, H.*: Alveolaire zuurstofspanning en longcirculatie. Proefschrift Groningen, pp. 178, (1948).

- Herrald, F. J. C., McMichael, J.*: Determination of lung volume: a simple constant volume modification of Christie's method. Proc. Roy. Soc. (London) B 126, 491-502, (1939).
- Heyrovsky, J.*: Electrolysis with the dropping mercury electrode. Chem. Listy 16, 256-263, (1922).
- Heyrovsky, J., Shikata, M.*: Researches with the dropping mercury cathode. The polarograph. Rec. Trav. chim. Pays-Bas. 44, 496-498, (1925).
- Heyrovsky, J., Ilkovic, D.*: Polarographic studies with the dropping mercury electrode. Part II: The absolute determination of reduction and depolarization potentials. Collection des travaux chimiques de Tchécoslovaquie 7, 198-214, (1935).
- Honda, Y., Kreuzer, F.*: PO_2 -ventilation response curve with normal pH and PCO_2 in the dog. J. Appl. Physiol. 21, 423-433, (1966).
- Ilkovic, D.*: Polarographic studies with the dropping mercury cathode. Part XLIV: The dependence of limiting currents on the diffusion constant, on the rate of dropping and on the size of drops. Collection des travaux chimiques de Tchécoslovaquie 6, 498-513, (1934).
- Jansen, K., Knipping, H. W., Stromberger, K.*: Klinische Untersuchungen über Atmung und Blutgase. Beitr. Klin. Tuberk. 80, 304-373 (1932).
- Johansen, K., Krog, J.*: Polarographic determination of intravascular oxygen tension in vivo. Act. Physiol. Scand. 46, 228-233, (1959).
- Knipping, H. W., Bolt, W., Valentin, H., Venrath, H.*: Untersuchung und Beurteilung des Herzkranken. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1960.
- Kolthoff, I. M., Laitinen, H. A.*: The voltammetric determination of oxygen. Science 92, 152-154, (1940).
- Kreuzer, F., Watson, T. R., Ball, J. M.*: Comparative measurements with a new procedure for measuring the blood oxygen tension in vitro. J. Appl. Physiol. 12, 65-70, (1958).
- Kreuzer, F.*: Neue Methoden zur Messung der Blutsauerstoffspannung. Bull. Soc. Fribourgeoise des sciences naturelles 48, 231-244, (1958).
- Kreuzer, F., Nessler Jr., C. G.*: Method of polarographic in vivo continuous recording of blood oxygen tension. Science 128, 1005-1006, (1958).
- Kreuzer, F., Rogeness, G. A., Bornstein, P.*: Continuous recording in vivo of respiratory air oxygen tension. J. Appl. Physiol. 15, 1157-1158, (1960).
- Kreuzer, F., Harris, E. D. Jr., Nessler, C. G. Jr.*: A method for continuous recording in vivo of oxygen tension. J. Appl. Physiol. 15, 77-82, (1960).
- Kreuzer, F., Beneken Kolmer, H. H.*: Continuous polarographic recording of oxygen pressure in respiratory air of man. Abstracts XXIII International Congress of physiological sciences, Tokyo, 1965, nr. 405.
- Kunze, K., Lübbers, D. W., Windisch, H.*: Die Messung des absoluten Sauerstoffdruckes mit der Kammer-Pt-Elektrode in beliebigen Medien, insbesondere im Blut und Gewebe. Pflügers Arch. Ges. Phys. 276, 415-428, (1963).
- Kunze, K.*: Eine Katheterelektrode zur kontinuierlichen Messung des Sauerstoffdruckes. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 279, 94-98, (1963).
- Langer, G. A., Fishman, A. P., Bornstein, D. L.*: Cardiogenic oscillations in expired

- nitrogen and regional alveolar hypoventilation. *J. Appl. Physiol.* 15, 855-863, (1960).
- Lenfant, C.*: Time-dependent variations of pulmonary gas exchange in normal man. *J. Appl. Physiol.* 22, 675-684, (1967).
- Lilly, J. C., Andersson, T. F., Hervey, J. P.*: National research Council CUR-CAM, Rep. No. 299; 1943. The Nitrogen Meter.
- Longmuir, I. S., Allen, F.*: The polarographic determination of oxygen. I. Partial pressure or oxygen concentration? *J. of Polarographic Soc.* 7, 63-65, (1961).
- Van Meerten, R. J.*: Concentratiecurven van expiratiegassen. Proefschrift Nijmegen, 1966, pp. 170.
- Mencely, G. R., Kaltreider, N. L.*: The volume of the lung determined by helium dilution. Description of the method and comparison with other procedures. *J. Clin. Invest.* 28, 129-139, (1949).
- Moll, W., Bartels, H.*: Eine kritische Prüfung der offenen und geschlossenen Methode zur Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs nach Veränderung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration. *Pflügers Arch. Ges. Phys.* 271, 583-594, (1960).
- Morgan, E. H., Nahas, G. G.*: Study of relationship of arterial oxygen tension to alveolar oxygen pressure in man utilizing a polarometric method for whole blood. *Am. J. Physiol.* 163, 736-738, (1950).
- Muysers, K., Siehoff, F., Worth, G.*: Anwendungsmöglichkeiten der Massenspektrometrie in der Lungenfunktionsdiagnostik. *Klin. Wschr.* 38, 490-494, (1960).
- Formanalysen von expiratorischen Sauerstoff- und Kohlensäuredruckkurven. *Klin. Wschr.* 40, 281-285, (1962).
- Noyons, A. K. M.*: Eine Methode zur kontinuierlichen Registrierung des Stoffwechsels von Mensch und Tier. *Act. Brevia Neerl.* 5, 23-24, (1935).
- Méthode d'enregistrement continu de la teneur en CO_2 et O_2 des gaz respiratoires au moyen du diaferomètre thermique, servant à l'étude du métabolisme des tissus des animaux et de l'homme. *Ann. de Physiol. et de Physicochimie Biologique* 13, 909-935, (1937).
- Pauling, L., Wood, R. E., Sturdivant, J. H.*: An instrument for determining the partial pressure of oxygen in a gas. *Science* 103, 338, (1946).
- Petering, H. G., Daniels, F.*: The determination of dissolved oxygen by means of the dropping mercury electrode, with applications in Biology. *J. Am. Chem. Soc.* 60, 2796-2803, (1938).
- Prat, S.*: Die Anwendung der polarografischen Methodik in der Biologie. *Biochem. Z.* 175, 268-273, (1926).
- Prugger, H., Ulmer, W. T.*: Messung rasch veränderlicher Sauerstoffgehalte in Gasgemischen durch die Absorptionsspektroskopie im Schumanngebiet. *Zeitschr. f. angew. Physik* 11, 467-470, (1959).
- Read, J.*: Alveolar populations contributing to expired gas tensions plateaus. *J. Appl. Physiol.* 21, 1511-1521, (1966).
- Rein, H.*: Ein neues Verfahren zur fortlaufenden Registrierung des Gaswechsels

- von Menschen, von Tieren aller Grösse, von isolierten Organen und Geweben. Arch. exp. Path. u. Pharm. 167, 96-99, (1932).
- Ein Gaswechselschreiber. Arch. exp. Path. u. Pharm. 171, 362-402, (1933).
- Magnetische O₂-Analyse in Gasgemischen. Pflügers Arch. Ges. Phys. 247, 576-592, (1944).
- Rossier, P. H., Wiesinger, K.: Stabilisator für die Sauerstoffspannung im geschlossenen Spirometersystem. Schweiz. Z. f. Tuberk. 6, 17-28, (1949).
- Rossier, P. H., Bühlmann, A., Wiesinger, K.: Physiologie und Pathophysiologie der Atmung. Springer Verlag, 1958.
- Rouse, H.: Fluid mechanics for hydraulic engineers. Dover Publications, Inc. New York, (1938).
- Scherrer, M.: Neues Verfahren zur Stabilisierung des O₂ am Metabographen von Fleisch. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wissensch. 15, 145-164, (1959).
- Scholander, P. F.: Analyzer for accurate estimation of respiratory gases in one-half cubic centimeter samples. J. Biol. Chem. 167, 235-250, (1947).
- Schuler, R.: Evaluation and design of rapid polarographic in vivo oxygen catheter electrodes. Proefschrift Nijmegen, 1966, pp. 101.
- Sikand, R., Cerretelli, P., Farhi, L. E.: Effects of \dot{V}_A and \dot{V}_A/\dot{Q} distribution and of time on the alveolar plateau. J. Appl. Physiol. 21, 1331-1337, (1966).
- Smalhout, B.: Capnografie. Proefschrift Utrecht, 1967, pp. 451.
- Tammeling, G. J.: Het residuaalvolume en de functionele residuaalcapaciteit. Proefschrift Groningen, 1958, pp. 240.
- Van Tongeren, W.: Algemene inleiding over polarografie. Chem. Weekblad 50, 769-777, (1954).
- Ulmer, W. T., Prugger, H., Bruck, A.: Ein schnellanzeigendes Sauerstoffmessgerät zur fortlaufenden Messung des Sauerstoffkonzentration in der Atemluft. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 270, 536-539, (1960).
- Van Veen, G., Orie, N. G. M., Hirdes, J. J.: Spirometric lung function investigations. I. A rapid constant-volume method for the determination of the functional residual air. Act. Tub. Scand. 26, 251-264, (1952).
- Visser, B. F.: Clinical gas analysis based on thermal conductivity. Proefschrift Utrecht, 1957, pp. 185.
- Visser, B. F., Deenstra, H.: Studies over de longfunctie. I. De bepaling van het residu, Ned. Tijdschr. Geneesk. 100, 994-999, (1956).
- Vitèk, V.: Polarographic studies with the dropping mercury kathode. Part LVII, The estimation of oxygen contained in gases and solutions. Coll. Czechoslov. Chem. Comm. 7, 537-547, (1935).
- Weissbart, J., Ruka, R.: Oxygen gauge. Rev. Sci. Instr. 32, 593-595, (1961).
- West, J. B.: Ventilation/blood flow and gas exchange. London, (1965).
- Wiesinger, K.: Die polarografische Messung der Sauerstoffspannung des Blutes. Helv. Physiol. et Pharm. Act., Suppl. 7, (1950), pp. 80.
- Windemuller, Ph. J.: Over grenzen en mogelijkheden van de spiografie. Proefschrift Utrecht, 1951, pp. 117.
- Zuman, P., Kolthoff, I. M.: Progress in polarography, Interscience, London, 1962.

STELLINGEN

I

De volumestabilisatie is een onbetrouwbare methode om de zuurstofconcentratie in een spirometer constant te houden.

II

Bij de spirometrische bepaling van de zuurstofopname is het noodzakelijk dat de spirometer gevuld wordt met hetzelfde gasmengsel dat de proefpersoon vóór aansluiting aan de spirometer inademde. Bovendien moet tijdens de bepaling de zuurstofconcentratie in de spirometer nauwkeurig constant worden gehouden.

III

De basis van ieder longfunctieonderzoek wordt gevormd door de bepaling van de statische longvolumina inclusief het residuaalvolume.

IV

Het longfunctieonderzoek is een van de meest verwaarloosde onderzoeken in de kliniek hetgeen in tegenstelling staat tot de vitale functie van dit orgaan.

V

Bij patiënten met een scoliose is de zuurstofopname tijdens arbeid op de tredmolen significant groter dan bij gezonde proefpersonen van gelijk geslacht, gewicht en leeftijd. Deze zuurstofopname tijdens arbeid is des te groter naarmate de patiënt meer „uit het lood” staat.

De steeds toenemende zuurstofbehoefte tijdens arbeid en het afnemend vermogen tot zuurstofopname tengevolge van de verslechterende longfunctie, vormen bij een progressieve scoliose een indicatie tot vroegtijdige spondylodese.

VI

Het is in de landen van de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal niet mogelijk gebleken om een uniform protocol van inspanningsproeven ter bepaling van de arbeids(on)geschiktheid vast te stellen, daar de nationale wetgevingen hiertoe in de weg staan.

VII

Bij iedere onbegrepen obstipatie resp. ileus bij kinderen en vooral bij zuigelingen dient een rectumbiopsie te worden verricht om de diagnose M. Hirschprung te kunnen vaststellen of uit te sluiten. Om dezelfde reden kan een ernstige enterocolitis bij zuigelingen aanleiding zijn tot een rectumbiopsie.

VIII

Het is voor de tropenarts van belang zich op de hoogte te stellen van de bijdragen die het locale lager onderwijs geeft tot de vorming van de preventief hygiënische inzichten van de bevolking. Het aanbrengen van verbeteringen in dit onderwijs zou wellicht een van zijn nuttigste activiteiten kunnen zijn.

IX

Het is gewenst dat er op korte termijn een onderzoek wordt verricht naar de oorzaken van de trage groei in het aantal anaesthesisten in Nederland.

X

Co-assistenten dienen, althans in aanwezigheid van patiënten, met „dokter” te worden aangesproken en als zodanig, volgens de medisch-ethische gedragsregels te worden behandeld.

H. H. Beneken genaamd Kolmer

7-12-'67

